

#2

PCT/JP00/04034

10/018962

21.06.00

JP 00/4034

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

4

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 6月22日

REC'D 11 AUG 2000

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第176057号

WIPO

PCT

出願人

Applicant (s):

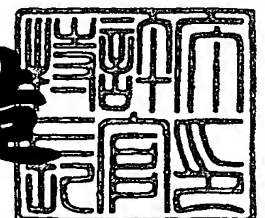
武田薬品工業株式会社

PRIORITY  
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 7月28日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3058407

【書類名】 特許願

【整理番号】 A99117

【提出日】 平成11年 6月22日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C311/48  
A61K 31/18

【発明の名称】 アシルヒドラジン誘導体、その製造法及び用途

【請求項の数】 26

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府豊中市南桜塚4丁目13番24-402号

    【氏名】 伊藤 文雄

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府豊中市島江町1丁目3番5-902号

    【氏名】 細野 博士

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府池田市鉢塚3丁目12番18号

    【氏名】 川村 正起

【特許出願人】

    【識別番号】 000002934

    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100073955

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

    【識別番号】 100110456

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

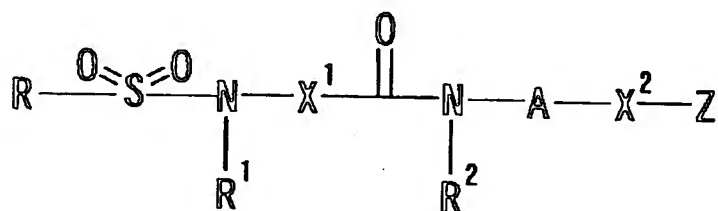
【書類名】明細書

【発明の名称】アシルヒドラジン誘導体、その製造法及び用途

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は互いに結合して環を形成していてもよく、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれ結合手、置換されていてもよいアルキレン基または置換されていてもよいイミノ基を示し、Aは-N(R<sup>3</sup>)-Y-または-N=Y-を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、Yは置換されていてもよい鎖状の炭化水素基または置換されていてもよい環状基を示し、Zは（1）置換されていてもよいアミノ基、（2）置換されていてもよいイミドイル基または（3）置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項2】請求項1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項3】Rが置換されていてもよい炭化水素基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】Rが置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の化合物。

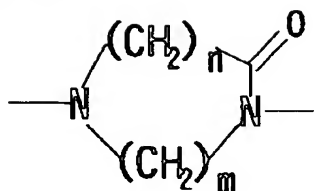
【請求項5】Rがハロゲン原子またはC<sub>2-4</sub>アルケニルで置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】Rがハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾピラニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が互いに結合して、-N-X<sup>1</sup>-CO-N-とともに式



【化 2】



【式中、 $n$ は1又は2を、 $m$ は2又は3を示す。】で表される基を形成する請求項1記載の化合物。

【請求項8】  $n=1$ かつ $m=2$ である請求項7記載の化合物。

【請求項9】  $R^1$ および $R^2$ がそれぞれ水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項10】 置換されていてもよいイミノ基が式 $-N(R^4)-$ 【式中、 $R^4$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す】で表される基である請求項1記載の化合物。

【請求項11】  $X^1$ がメチレンである請求項1記載の化合物。

【請求項12】  $X^2$ が結合手である請求項1記載の化合物。

【請求項13】  $R^3$ が水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、ホルミルまたは置換されていてもよい低級アルカノイル基である請求項1記載の化合物。

【請求項14】  $Y$ が置換されていてもよい環状炭化水素基である請求項1記載の化合物。

【請求項15】  $A$ が $-N(R^3)-Y-$ であり、 $Y$ が置換されていてもよいフェニレンである請求項1記載の化合物。

【請求項16】  $Y$ が置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項17】  $Y$ が置換されていてもよいピペリジン残基である請求項1記載の化合物。

【請求項18】  $Z$ が置換されていてもよい含窒素複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項 19】 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノンおよび4-(6-ブromoナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノンからなる群から選ばれた化合物またはその塩。

【請求項 20】 請求項 19 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 21】 請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物。

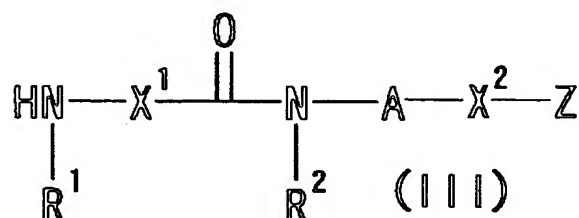
【請求項 22】 抗血液凝固剤である請求項 21 記載の組成物。

【請求項 23】 活性化血液凝固第 X 因子阻害剤である請求項 21 記載の組成物。

【請求項 24】 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤である請求項 21 記載の組成物。

【請求項 25】 式 (I I)  $RSO_2Q$  [式中、Q は脱離基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩と式 (I I I)

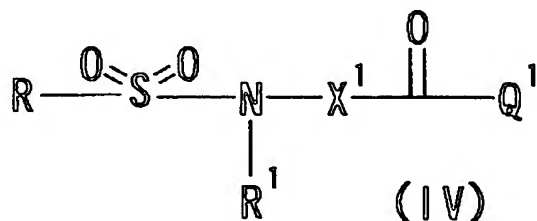
【化 3】



〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

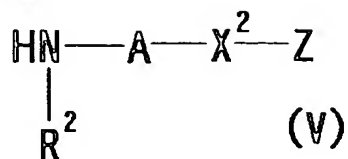
式 (I V)

【化 4】



〔式中、 $Q^1$  は脱離基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式 (V)

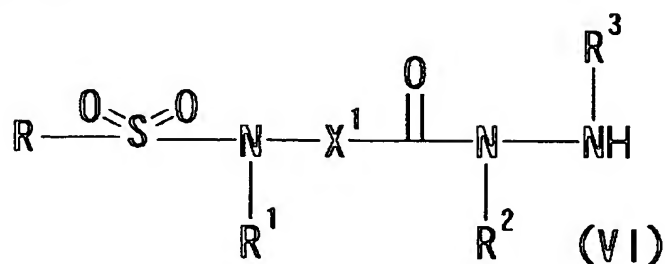
【化5】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式(VI)

【化6】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式(VII)

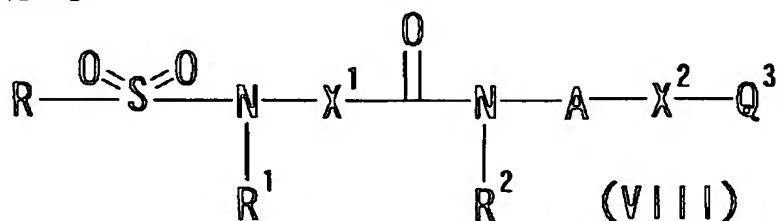
【化7】



〔式中、 $\text{A}^1$ は  $\text{Q}^1 - \text{Y} -$  または  $\text{O} = \text{Y} -$  を示し、 $\text{Q}^1$ は脱離基を示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式(VIII)

【化8】



〔式中、 $\text{Q}^3$ は水素原子または脱離基を示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と

式 (IX)

【化 9】

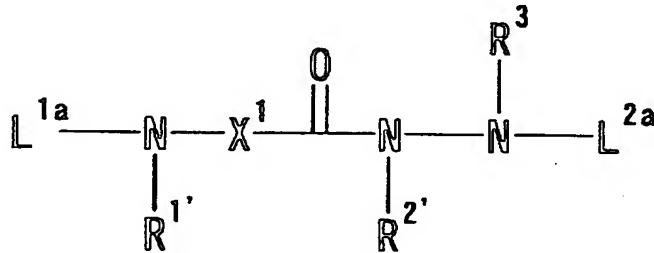


〔式中、 $Q^4$ は水素原子または脱離基を示し、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする請求項 1 記載の化合物又はその塩の製造法。

【請求項 2 6】

式

【化 1 0】



〔式中、 $L^{1a}$ および $L^{2a}$ はそれぞれ水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は互いに結合して環を形成していることを示し、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は活性化血液凝固第 X 因子 (FXa) を阻害して抗凝固作用を有する、医薬として有用な新規アシルヒドラジン誘導体、その製造方法及び用途に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

心筋梗塞、脳血栓症等の予防及び治療には血栓の形成を抑制することが重要であり、血栓抑制剤として抗トロンビン剤、血小板凝集阻害剤等の研究開発が種々行われている。しかしながら、血小板凝集阻害剤はもちろん、抗トロンビン剤も

抗凝固作用と共に血小板の凝集を抑制することから、これらの薬剤は出血傾向を示す副作用を有し、その安全性に問題が認められる。一方、FXa阻害剤は特異的に凝固因子のみを阻害し、抗凝固剤として用いられる。

これまで、FXa阻害作用を有する化合物が、例えば特開平7-112970号、特開平5-208946号、WO 96/16940、WO 96/40679及びWO 96/10022、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー41巻3357頁(1998)等に関示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

上記FXa阻害作用を有する化合物は、FXa阻害作用が十分でなく、また、経口投与で十分な活性は示さないため、医薬として実用上満足な結果が得られているとは言えない。

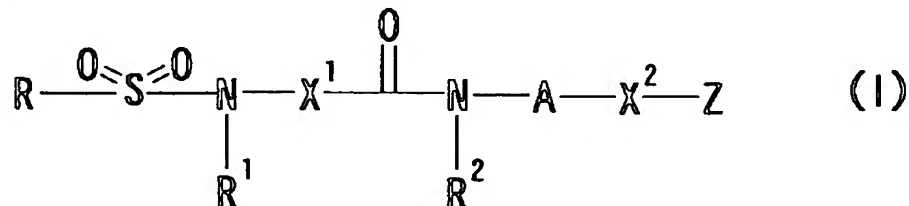
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明は、FXaに特異的な阻害作用を有し、かつ経口投与で有効であり、血栓又は梗塞に基づく疾病の予防又は治療に安全な医薬として有用な新規アシルヒドラジン誘導体を提供するものである。

本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、カルボニル基に2つの窒素原子〔 $-N(R^2)-$ における窒素原子；および $-N(R^3)-$ または $-N=$ における窒素原子〕が連続して隣接し、かつ末端に置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいイミドイル基又は置換されていてもよい含窒素複素環基を有することに化学構造上の特異性がある、式

【化11】



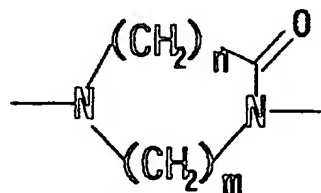
〔式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化

水素基を示し、 $R^1$ および $R^2$ は互いに結合して環を形成していてもよく、 $X^1$ および $X^2$ はそれぞれ結合手、置換されていてもよいアルキレン基または置換されていてもよいイミノ基を示し、 $A$ は $-N(R^3)-Y-$ または $-N=Y-$ を示し、 $R^3$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、 $Y$ は置換されていてもよい鎖状の炭化水素基または置換されていてもよい環状基を示し、 $Z$ は(1)置換されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよいイミドイル基または(3)置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I)と略称することがある。)を初めて合成し、かつこの化合物がその特異的な化学構造に基づいて予想外にも優れたFXa阻害活性を有し、血栓又は梗塞に基づく疾患の予防治療薬の医薬として安全に経口投与できることを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

【0005】

すなわち、本発明は

- (1) 化合物(I) ;
- (2) 化合物(I)のプロドラッグ ;
- (3) Rが置換されていてもよい炭化水素基である前記(1)記載の化合物 ;
- (4) Rが置換されていてもよい複素環基である前記(1)記載の化合物 ;
- (5) Rがハロゲン原子または $C_{2-4}$ アルケニルで置換されていてもよいアリール基である前記(1)記載の化合物 ;
- (6) Rがハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾピラニル基である前記(1)記載の化合物 ;
- (7)  $R^1$ および $R^2$ が互いに結合して、 $-N-X^1-CO-N-$ とともに式【化12】



[式中、 $n$ は1又は2を、 $m$ は2又は3を示す。]で表される基を形成する前記(1)記載の化合物 ;

- (8)  $n = 1$  かつ  $m = 2$  である前記 (7) 記載の化合物；
- (9)  $R^1$  および  $R^2$  がそれぞれ水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基である前記 (1) 記載の化合物；
- (10) 置換されていてもよいイミノ基が式  $-N(R^4)-$  [式中、 $R^4$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す] で表される基である前記 (1) 記載の化合物；
- (11)  $X^1$  がメチレンである前記 (1) 記載の化合物；
- (12)  $X^2$  が結合手である前記 (1) 記載の化合物；
- (13)  $R^3$  が水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、ホルミルまたは置換されていてもよい低級アルカノイル基である前記 (1) 記載の化合物；
- (14)  $Y$  が置換されていてもよい環状炭化水素基である前記 (1) 記載の化合物；
- (15)  $A$  が  $-N(R^3)-Y-$  であり、 $Y$  が置換されていてもよいフェニレンである前記 (1) 記載の化合物；
- (16)  $Y$  が置換されていてもよい複素環基である前記 (1) 記載の化合物；
- (17)  $Y$  が置換されていてもよいピペリジン残基である前記 (1) 記載の化合物；
- (18)  $Z$  が置換されていてもよい含窒素複素環基である前記 (1) 記載の化合物；
- (19) 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノンおよび4-(6-プロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノンからなる群から選ばれた化合物またはその塩；
- (20) 前記 (19) 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

【0006】

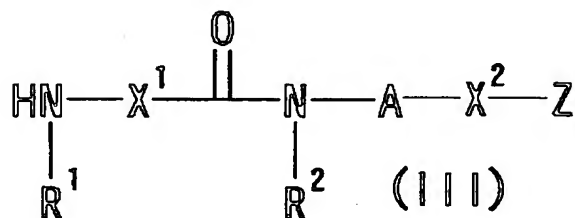
- (21) 前記 (1) 記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物；
- (22) 抗血液凝固剤である前記 (21) 記載の組成物；

(23) 活性化血液凝固第X因子阻害剤である前記(21)記載の組成物；

(24) 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤である前記(21)記載の組成物；

(25) 式(II)  $RSO_2Q$  [式中、Qは脱離基を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩と式(III)

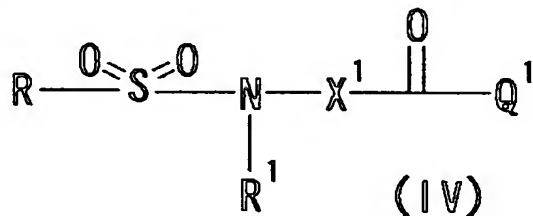
【化13】



[式中の記号は前記(1)記載と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

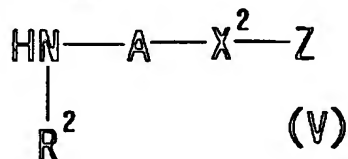
式(IV)

【化14】



[式中、 $Q^1$ は脱離基を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩と式(V)

【化15】

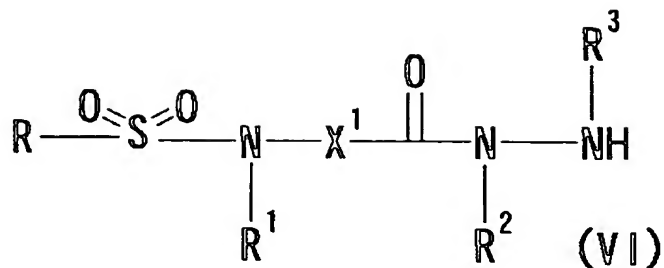


[式中の記号は前記(1)記載と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式(VI)



【化 16】



〔式中の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と

式（VII）

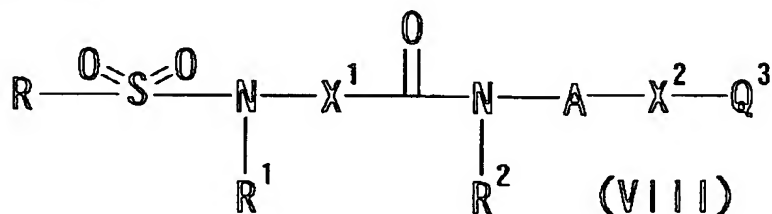
【化 17】



〔式中、 $\text{A}^1$ は  $\text{Q}^1-\text{Y}-$ または  $\text{O}=\text{Y}-$ を示し、 $\text{Q}^1$ は脱離基を示し、他の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式（VIII）

【化 18】



〔式中、 $\text{Q}^3$ は水素原子または脱離基を示し、他の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と

式（IX）

【化 19】

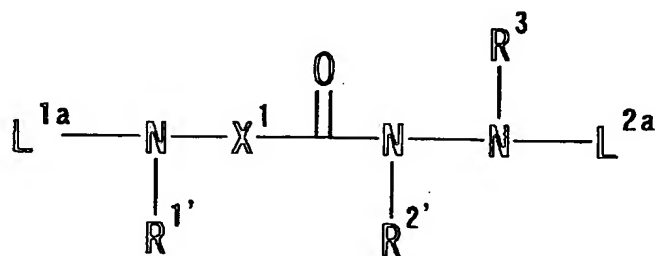


〔式中、 $\text{Q}^4$ は水素原子または脱離基を示し、他の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする前記

(1) 記載の化合物又はその塩の製造法；

(26) 式

【化20】



〔式中、 $\text{L}^{1a}$ および $\text{L}^{2a}$ はそれぞれ水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $\text{R}^{1'}$ および $\text{R}^{2'}$ は互いに結合して環を形成していることを示し、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩；等に関するものである。

【0007】

前記式中、 $\text{R}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

$\text{R}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられ、中でもアリール基等が好ましい。

炭化水素基の例としての「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が挙げられる。

ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $\text{sec}$ -ブチル、 $\text{tert}$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、 $n$ -ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、 $n$ -オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等の $\text{C}_{1-10}$ アルキル基（好ましくは $\text{C}_{1-6}$ アルキル等）等が挙げられる。

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチル

アリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等が挙げられる。

アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基が挙げられる。

【0008】

炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_{3-9}$ シクロアルキル等が挙げられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロヘプテン-1-イル等の $C_{3-9}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。

「シクロアルカジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等の $C_{4-6}$ シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

炭化水素基の例としての「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が好ましく、中でもフェニル、

1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

また、炭化水素基の例として、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インデニル、ジヒドロベンゾシクロヘプテニル、フルオレニルなどのように、上記した脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基から選ばれる同一または異なった2～3個の基（好ましくは2種以上の基）の縮合から誘導される二または三環式炭化水素基などが挙げられる。

# 【0009】

Rで示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環基としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）などの5ないし6員の芳香族単環式複素環基及び芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル

、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラソロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアソロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアソロ〔4,3-b〕ピリダジニル等)などの8~12員の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環、とりわけ好ましくはベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾ〔b〕チエニルなど)などが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)など、あるいは1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」の置換基としては、例えば置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいイミドイル基(例えば、式-C(U')=N-U〔式中、UおよびU'はそれぞれ水素原子又は置換基を示す(Uは好ましくは水素原子を示す)〕で表される基など)、置換されていてもよいアミジノ基(例えば、式-C(NT'T')=N-T〔式中、T、T'およびT'はそれぞれ水素原子又は置換基を示す(Tは好ましくは水素原子を示す)〕で表される基など)、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオ-

ル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、シアノ基、ニトロ基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来のアシル基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）置換していてもよい。また、R で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」は、オキシ基を有していてもよく、例えば、R がベンゾピラニルである場合、R はベンゾ- $\alpha$ -ピロニル、ベンゾ- $\gamma$ -ピロニルなどを形成していてもよい。

#### 【0010】

置換基としての「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の  $C_{6-14}$  アリール基等が挙げられる。ここで、アリール基の置換基としては、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の  $C_{1-6}$  アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等の  $C_{1-6}$  アルキル基等）、低級アルケニル基（例えばビニル、アリル等の  $C_{2-6}$  アルケニル基等）、低級アルキニル基（例えばエチニル、プロパルギル等の  $C_{2-6}$  アルキニル基等）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 3 個置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、R で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル基」におけるシクロア

ルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の $C_{3-7}$ シクロアルキル基等が挙げられる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル等の $C_{1-6}$ アルキル等が挙げられる。ここで、アルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等が挙げられる。ここで、アルケニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、

2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基が挙げられる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

【0011】

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）などの5ないし6員の芳香族単環式複素環基及び芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕



ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等)などの8~12員の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環)などが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)など、あるいは1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基などが挙げられる。

#### 【0012】

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としては、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)、低級アルケニル基(例えばビニル、アリル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等)、低級アルキニル基(例えばエチニル、プロパルギル等の $C_{2-6}$ アルキニル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等)、置換されていてもよいイミドイル基、置換されていてもよいアミジノ基等が挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていて

もよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、「置換されていてもよいアミジノ基」、「置換されていてもよい水酸基」及び「置換されていてもよいチオール基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アシル基（ $C_{1-6}$ アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）等）、複素環基（Rで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なもの、好ましくはピリジル、さらに好ましくは4-ピリジルなど）等が挙げられるが、置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基（例えば、 $C_{1-6}$ アルキルイミドイル（例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシイミドイル、 $C_{1-6}$ アルキルチオイミドイル、アミジノ等）、1~2個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノ基などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ ア

リール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノなどが挙げられる。

### 【0013】

「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの他、N-モノ置換カルバモイル基及びN,N-ジ置換カルバモイル基が挙げられる。

「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)、低級アルケニル基(例えばビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等)、シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル基等)、アリールアルケニル基(例えば、シンナミル等の $C_{8-10}$ アリールアルケニル基、好ましくはフェニル- $C_{2-4}$ アルケニル基等)、複素環基(例えば前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としての「複素環基」と同様のもの等)等が挙げられる。該低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ基[該アミノ基は、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等)、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ -アルコキシ-カルボニル基等の1又は2個を置換基として有していてもよい。]、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級ア

ルキル基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個（好ましくは1又は2個）置換しているのが好ましい。

#### 【0014】

「N,N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル基等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒にあって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置換されていてもよい

スルファモイル基」の置換基としては、前記した「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基と同様のものが挙げられる。

【0015】

エステル化されていてもよいカルボキシ基としては遊離のカルボキシ基の他、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の $C_{1-3}$ アルコキシカルボニル基等が好ましい。

「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等の $C_{7-12}$ アリールオキシカルボニル基等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル基等（好ましくは、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル基」、「アラルキルオキシカルボニル基」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモイル基の置換基の例としてのアリール基、アラルキル基の置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用いられる。

置換基としての「スルホン酸由来のアシル基」としては、前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とスルホニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル等のアシルが挙げられる。

置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」としては、水素原子又は前記し

た「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したもののなどが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等のアシルが挙げられる。

Rとしては、置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、なかでも、ハロゲン原子または $C_{2-4}$ アルケニルで置換されていてもよいアリール基（好ましくは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-14}$ アリール基等）が好ましい。

また、Rとしては、置換されていてもよい複素環基が好ましく、なかでも、ハロゲン原子で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、ベンゾフラニル基、ベンゾピラニル基等、さらに好ましくはベンゾピラニル基）が好ましい。

#### 【0016】

前記式中、 $R^1$ および $R^2$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられるが、なかでも置換されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル基が好ましい。

また、 $R^1$ および $R^2$ は互いに結合して環を形成していてもよく、 $R^1$ および $R^2$ が互いに結合して、 $-N-X^1-CO-N-$ とともに、「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」を形成していてもよい。

当該「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に窒素原子を2または3個含む二価の5ないし8員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子と2個の窒素原子とから構成される二価の5ないし8員含窒素複素環基）などが挙げられる。

これらの「二価の含窒素複素環基」は、 $R^2$ で表される置換基が結合する窒素原子に隣接した炭素原子上にオキシ基を有し、「二価の5ないし8員含窒素環状アミド基」を形成するが、かかる「二価の5ないし8員含窒素環状アミド基」の具体例としては、例えば、2-オキシイミダゾリジン-1, 3-ジイル、2-オキシイミダゾロン-1, 3-ジイル、2-オキシピペラジン-1, 4-ジイル、

2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1,4-ジイル、2-オキソホモピペラジン-1,4-ジイル、5-オキソホモピペラジン-1,4-ジイル、2-オキソ-1,4-ジアザシクロオクタン-1,4-ジイル、5-オキソ-1,4-ジアザシクロオクタン-1,4-ジイル、2-オキソ-1,5-ジアザシクロオクタン-1,5-ジイル、5-オキソ-2,3-デヒドロホモピペラジン-1,4-ジイル、3-オキソ-1,2,4-トリアザシクロヘキサン-1,4-ジイル、3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-1,4-ジイル、6-オキソ-1,2,4-トリアザシクロヘキサン-1,4-ジイル等が挙げられる。

# 【0017】

上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」の置換基としては、1つのオキソ基以外に、例えば置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルキリデン基、置換されていてもよい低級アラルキリデン基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個（好ましくは1ないし2個）置換していてもよい。

ここで、「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としては、1～2個の置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来のアシル基等が挙げられ、「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、「置換されていてもよいスルファモイル基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸

由来のアシル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、「置換されていてもよいスルファモイル基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられるが、「置換されていてもよいアミノ基」の好ましい例としては、(1)メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等の低級( $C_{1-6}$ )アルキル基、(2)モノまたはジ-低級( $C_{1-6}$ )アルキルカルバモイル基、(3)メタンスルホニル、エタンスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、(4)ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイルおよび(5)ベンゾイルから選ばれる置換基を1~2個有していてもよいアミノ等が挙げられる。

「置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等の $C_{1-6}$ アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。その置換基としては、例えばハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、アミノ基、カルボキシル基、水酸基、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリールオキシ、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ アルコキシ等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1又は2個)置換していてもよい。

「置換されていてもよい低級アルキリデン基」としては、例えばメチリデン、エチリデン等の $C_{1-6}$ アルキリデン等が挙げられ、その置換基としては、例えばハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、アミノ基、カルボキシル基、水酸基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1又は2個)置換していてもよい。

「置換されていてもよい低級アラリキリデン基」としては、例えばベンジリデン等の $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ アルキリデン等が挙げられ、その置換基としては、例えばハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、アミノ基、カルボキシル基、水酸基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に



1ないし5個（好ましくは1又は2個）置換していてもよい。

「ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基」における低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。

「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基と同様のものが挙げられる。

「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基および置換されていてもよいスルファモイル基と同様のものが挙げられる。

前記「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいメルカプト基」において、

「水酸基」および「メルカプト基」が有していてもよい置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来のアシル基などが挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等が挙げられ、該低級アルキル基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換されていてもよいアリール基〔例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキ

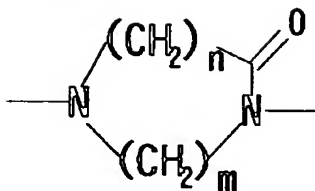
シ基等)などでそれぞれ置換されていてもよいフェニルまたはナフチル]、置換されていてもよい水酸基(例、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよい水酸基と同様のものなど)、置換されていてもよいチオール基(例、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよいチオール基と同様のものなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよいアミノ基と同様のものなど)、エステル化されていてもよいカルボキシル基(例、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基と同様のものなど)などが挙げられる。また、「置換されていてもよいメルカプト基」において、硫黄原子は酸化されていてもよく、例えば、 $S(O)_k$  [kは0ないし2の整数を示す]で表される構造を有していてもよい。

前記した「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいメルカプト基」において、「水酸基」および「メルカプト基」が有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、「置換されていてもよいスルファモイル基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、「置換されていてもよいスルファモイル基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものなどが挙げられる。

【0018】

前記した「二価の含窒素複素環基」としては、例えば式

【化 21】



〔式中、 $n$  は 1 又は 2 を、 $m$  は 2 又は 3 を示す。〕で表される基等が好ましい。

前記式中、 $m$  としては 2 が好ましく、 $n$  としては 1 が好ましい。

前記した「二価の含窒素複素環基」としては 2-オキソピペラジン-1, 4-ジイルが最も好ましい。

【0019】

$X^1$  および  $X^2$  で示される「置換されていてもよいアルキレン基」における「アルキレン基」としては、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン等の直鎖状低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキレン等が挙げられ、中でもメチレン、エチレン等の  $C_{1-4}$  アルキレン等が好ましい。「アルキレン基」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル基〔前記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよい低級アルキル基」と同様のものなど、好ましくは、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル等の  $C_{1-6}$  アルキル等）〕、置換されていてもよいカルバモイル基、〔前記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」と同様のものなど、好ましくは、カルバモイル基、 $N$ -モノ低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルカルバモイル基、 $N,N$ -ジ低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルカルバモイル基等〕、シアノ基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、水酸基、エステル化されていてもよいカルボキシ基（前記した  $R$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシ基」と同様のものが挙げられる）等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 3 個置換していてもよい。

$X^1$  および  $X^2$  で示される「置換されていてもよいイミノ基」としては、例えば

、式  $-N(R^4)-$  [式中、 $R^4$  は水素原子または置換基を示す] で表される基などが挙げられるが、 $R^4$  としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基などが好ましい。

前記式中、 $R^4$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 $R$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられる。

前記式中、 $X^1$  としてはメチレンが好ましく、 $X^2$  としては結合手が好ましい。

前記式中、 $A$  は  $-N(R^3)-Y-$  または  $-N=Y-$  を示し、 $R^3$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、 $Y$  は置換されていてもよい鎖状の炭化水素基または置換されていてもよい環状基を示す。

$R^3$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 $R$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられ、 $R^3$  で示される「アシル基」としては、前記した  $R$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル基」と同様なものが挙げられるが、 $R^3$  としては、水素原子、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基、ホルミル、置換されていてもよい低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル基などが好ましい。

$Y$  で示される「置換されていてもよい鎖状の炭化水素基」における「鎖状の炭化水素基」としては、 $R$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としての「直鎖状又は分枝鎖状（好ましくは直鎖状）の脂肪族炭化水素基」における 1 つの炭素原子から 1～2 個の水素原子を取り除いて形成される二価または三価の基などが挙げられ、より具体的には、置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基（前記した  $X^1$  および  $X^2$  で示される「置換されていてもよいアルキレン基」と同様なものなど）、任意の炭素原子上に置換基を有していてもよい、式  $=CH-(CH_2)_k-$  [式中、 $k$  は 0～5 の整数を示す] で表される基などが挙げられる。

$Y$  で示される「置換されていてもよい鎖状の炭化水素基」としての「鎖状の炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル基〔前記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよい低級アルキル基」と同様なものなど、好ましくは、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブ

チル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の $C_{1-6}$ アルキル等〕、置換されていてもよいカルバモイル基、〔前記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」と同様のものなど、好ましくは、カルバモイル基、N-モノ低級( $C_{1-6}$ )アルキルカルバモイル基、N,N-ジ低級( $C_{1-6}$ )アルキルカルバモイル基等〕、シアノ基、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、水酸基、エステル化されていてもよいカルボキシ基(前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシ基」と同様のものが挙げられる)等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の置換基としては、前記した「二価の含窒素複素環基」の置換基と同様のものが用いられる。

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としては、二価または三価の環状炭化水素基又は複素環基(好ましくは複素環基)などが挙げられる。

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としての「炭化水素基」としては、飽和または不飽和の環状の二価または三価の炭化水素基が挙げられる。

ここで、飽和の環状の二価の炭化水素基としては、シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_{3-9}$ シクロアルキル、好ましくは、 $C_{5-7}$ シクロアルキル、さらに好ましくはシクロヘキシル等)等の任意の位置(好ましくは、異なる炭素原子、さらに好ましくは、最も離れた位置の炭素原子)の水素原子を1個取り除いた基(例えば、 $C_{5-7}$ シクロアルキレン、好ましくは、1,4-シクロヘキシレンなど)が挙げられる。

ここで、不飽和の環状の二価の炭化水素基としては、シクロアルケニル基(例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等)

、シクロアルカジエニル基（例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等のC<sub>4-6</sub>シクロアルカジエニル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール基等、好ましくは、フェニル）等の任意の位置（好ましくは、異なる炭素原子、さらに好ましくは、最も離れた位置の炭素原子）の水素原子を1個取り除いた基が挙げられ、なかでも、フェニレンが好ましく、とりわけ、1,4-フェニレンが好ましい。

該「二価の炭化水素基」としては、C<sub>5-7</sub>シクロアルキレン（好ましくは、1,4-シクロヘキシレンなど）、フェニレン（好ましくは、1,4-フェニレンなど）などが好ましい。

ここで、「飽和または不飽和の環状の三価の炭化水素基」としては、上記した「飽和または不飽和の環状の二価の炭化水素基」が結合手を有する何れかの炭素原子から水素原子1個を取り除いて形成される基などが挙げられる。

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としての「二価の複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5ないし6員の二価の芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「二価の芳香族複素環基」としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,2,5-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール等の5員芳香族複素環、及び例えばピリジン、ピリダジン、ピリミジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン等の6員芳香族複素環等の相違する2個の環原子から2個の水素原子を除いて得られる二価の基等が挙げられる。

「二価の非芳香族複素環基」としては、例えばピロリジン、テトラヒドロフラ

ン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の5～6員の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としての「三価の複素環基」としては、上記した「二価の非芳香族複素環基」が結合手を有する何れかの原子に結合手1個を付加して形成される基などが挙げられる。

Yとしては、置換されていてもよいフェニレン、置換されていてもよいピペリジンなどが好ましい。

【0020】

Zは（1）置換されていてもよいアミノ基、（2）置換されていてもよいイミドイル基または（3）置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。

Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられるが、2個の置換基が窒素原子と一緒に環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノなどが挙げられ、かかる環状アミノ基は、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様のものを同様な数有していてもよい。

また、Zで示される「置換されていてもよい炭化水素基で置換されたアミノ基」における置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」がα位に「置換されていてもよいイミノ基」を含む場合、Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」は、後述のZで示される「置換されていてもイミドイル基」で置換されたアミノ基を形成するが、例えば、式-N(R')-C(R')=N-R'

’ ’ [式中、R’ ’ は水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を示し、R’ ’ ’ は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよい炭化水素基又はカルボン酸由来のアシル基を示し、R’ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、カルボン酸由来のアシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいメルカプト基又は置換されていてもよい水酸基を示す] で表される基なども、Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」に含まれる。また、「置換されていてもよいイミドイル基」において、R’ がメルカプト基又は水酸基を示し、R’ ’ ’ が水素原子を示す場合、該「置換されていてもよいイミドイル基」はそれぞれ式  $-C(=O)-NH_2$  又は  $-C(=S)-NH_2$  で表される基を示していてもよい。

前記式中、R’ ’ ’、R’ およびR’ ’ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられ、R’ ’ ’ およびR’ で示される「カルボン酸由来のアシル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられ、R’ で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」と同様のものが挙げられ、R’ で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものあるいは前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」を1～2個有していてもよいアミノ基などが挙げられる。

式(I)で表される化合物において、R’ ’ ’ がカルボン酸由来のアシル基である化合物は、R’ ’ ’ が水素原子である化合物のプロドラッグとして有用である。

R’ ’ ’ で示される「カルボン酸由来のアシル基」としては、例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられるが、Rで示さ



れる「カルボン酸由来のアシル基」は、例えば、式 $\text{-COOR}''''$ 〔式中、 $\text{R}''$ は置換されていてもよい炭化水素基を示す〕で表される基などのようにエステル化されていてもよいカルボキシ基などでであってもよい。

$\text{R}''''$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記した $\text{R}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

$\text{R}''''$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」の好ましい例としては、例えば、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{6-10}$ アリール、 $\text{C}_{6-10}$ アリール- $\text{C}_{1-4}$ アルキルなどが挙げられる。該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記した $\text{R}^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な数の同様のものが挙げられる。

式 $\text{-COOR}''''$ で表される基としては、なかでも、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、 $\text{C}_{1-6}$ アルカノイルオキシ- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、アセトキシ-tert-ブトキシカルボニルなど）、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニルオキシ- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニルオキシメトキシカルボニルなど）、5- $\text{C}_{1-4}$ アルキル-2-オキソージオキソレン-4-イル- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、5-メチル-2-オキソージオキソレン-4-イルメトキシカルボニルなど）などが挙げられる。

Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」として、より具体的には、例えばアミノ基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基（好ましくは、フェニル）等でさらに置換されていてもよいモノ-又はジ-低級（ $\text{C}_{1-6}$ ）アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、ベンジルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、N-エチル-tert-ブチルアミノ、ベンジルメチルアミノ等）、式 $\text{-N(R}')\text{-C(R')}=\text{N-R}''$ 〔式中、 $\text{R}'$ は水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基（好ましくは、水素原子又は低級（ $\text{C}_{1-6}$ ）アルキル基）を示し、 $\text{R}''$ は水素原子、置換され

ていてもよい水酸基、置換されていてもよい炭化水素基又はカルボン酸由来のアシル基（好ましくは、水素原子又はカルボン酸由来のアシル基）を示し、 $R'$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいメルカプト基又は置換されていてもよい水酸基（好ましくは、水素原子、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル基、アミノ基又はモノー又はジー低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルアミノ基）を示す] で表される基（例えば、グアニジノ基、ホルムイミドイルアミノ基、アセトイミドイルアミノ基など）、5～6員の環状アミノ基（例えば、ピペリジノ基など）等が用いられる。

Zで示される「置換されていてもよいイミドイル基」としては、例えば、式  $-C(R')=N-R''$  [式中の記号は前記と同意義を示す] で表される基等が挙げられる。

ここで、 $R'$  が置換されていてもよいアミノ基（好ましくは、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ヒドラジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）を示す場合、Zで示される「置換されていてもよいイミドイル基」は、置換されていてもよいアミジノ基を形成する。このような置換されていてもよいアミジノ基の具体例としては、1～2個の低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル基、低級（ $C_{1-6}$ ）アルカノイル基、ベンゾイル基などで置換されていてもよいアミジノ基（例えば、アミジノ、N-メチルアミジノ、N-エチルアミジノ、N-プロピルアミジノ、N,N'-ジメチルアミジノ、N,N'-ジエチルアミジノ、N-メチル-N'-ジエチルアミジノ、N-ホルミルアミジノ、N-アセチルアミジノ等）などが挙げられる。

上記式中、 $R''$  の好ましい例としては、水素、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の $C_{1-6}$ アルキル基）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル；ベンゾイル；例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等の $C_{1-8}$ アルコキシカルボニル等；例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル等）、水酸基などが挙げられ、 $R'$  の好ましい例としては、水素、低

級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の $C_{1-6}$ アルキル基）、置換されていてもよいアミノ基（例えば、1～2個の同一または異なった低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の $C_{1-6}$ アルキル基）またはアシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等）で置換されていてもよいアミノ基、ヒドラジノ基、5～6員の環状アミノ基（例えば、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、ピペラジノなど）など）、水酸基、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基）、メルカプト基、低級アルキルチオ基（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ等の $C_{1-6}$ アルキルチオ基）などが挙げられる。

上記式中、 $R''$ としては、水素が好ましい。

上記式中、 $R'$ としては、水素、低級アルキル基または置換されていてもよいアミノ基が好ましく、なかでも、低級アルキル基または置換されていてもよいアミノ基が好ましく、とりわけ、置換されていてもよいアミノ基（好ましくは、 $C_{1-4}$ アルキルで置換されていてもよいアミノなど）が好ましい。

#### 【0021】

Zで示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に窒素原子を少なくとも1個（好ましくは1ないし3個）含み、さらに酸素原子及び硫黄原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい芳香族含窒素複素環基及び飽和あるいは不飽和の非芳香族含窒素複素環基（脂肪族複素環基）が挙げられる。

「芳香族含窒素複素環基」としては、例えばピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル（1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-4-イル等）、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-

チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル（1,2,4-トリアゾリル-1-イル、1,2,4-トリアゾリル-4-イル等）、テトラゾリル、ピリジル（2-、3-又は4-ピリジル）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の芳香族単環式含窒素複素環基およびそのN-オキシド体等が挙げられ、なかでも、5～6員の芳香族単環式含窒素複素環基が好ましく、とりわけ、イミダゾリル、ピリジルなどが好ましい。

「非芳香族含窒素複素環基」としては、上記した「芳香族含窒素複素環基」の部分還元体（例、イミダゾリニル、テトラヒドロピリミジニルなど）の他、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル（2-、3-又は4-ピペリジル）、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル（1-ピペラジニル等）、ホモピペラジニル等が挙げられ、なかでも、5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環基が好ましい。

Zで示される「含窒素複素環基」の置換基としては、前記したRで示される「複素環基」の置換基と同様のものが用いられる。また、含窒素複素環基を構成する窒素原子は、酸化されていてもよい。

Zとしては置換されていてもよい含窒素複素環基等が好ましく、とりわけ置換されていてもよい芳香族含窒素複素環基等が好ましい。

化合物（I）としては、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノンまたはこれらの塩などがとりわけ好ましく用いられる。

化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペ

ンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)、化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えば、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

#### 【0022】

化合物(I)の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えば酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

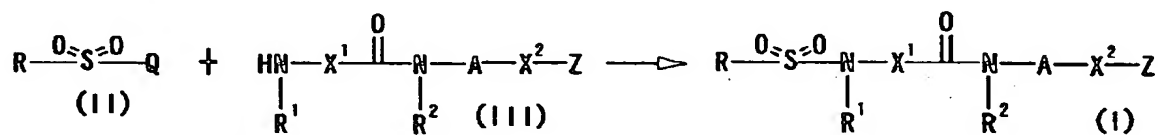
#### 【0023】

化合物(I)又はその塩は、例えば、以下に示す方法A~Dで製造することが

できる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物 (I) の塩と同様なものが挙げられる。

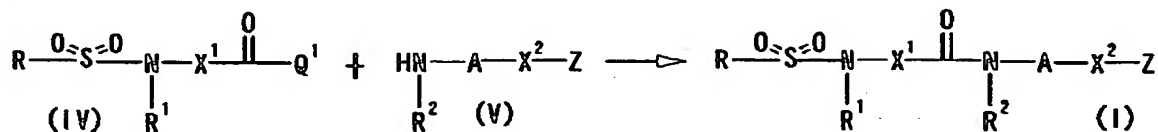
#### 方法A

【化 2 2】



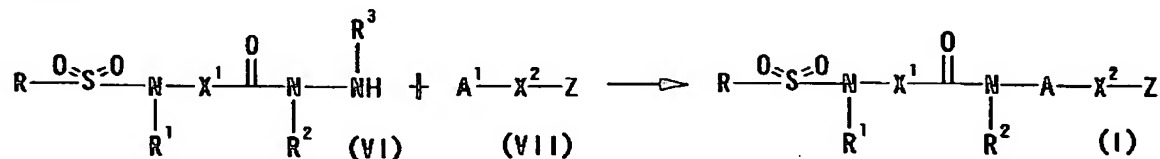
#### 方法B

【化 2 3】



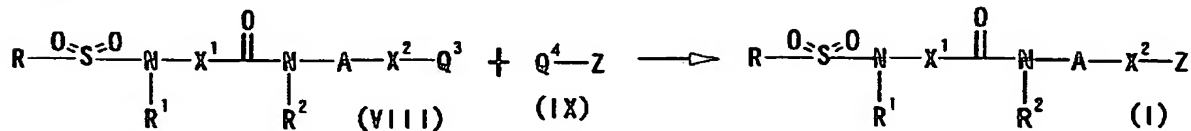
#### 方法C

【化 2 4】



#### 方法D

【化 2 5】

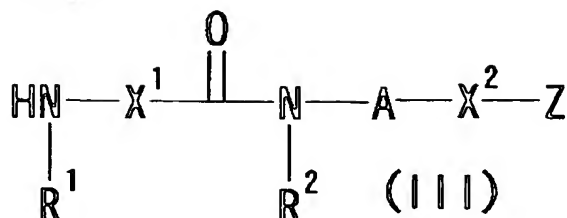


【0024】

#### 方法A

式  $\text{R SO}_2\text{Q}$  (II) [式中、Qは脱離基を、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (II) 又はその塩と式 (III)

【化 26】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (III) 又はその塩とを反応させることによって化合物 (I) を製造することができる。

前記式 (II) 中、Q は脱離基を示す。Q で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) あるいはスルホン酸の反応性誘導体 (例、スルホン酸無水物、活性スルホン酸アミド (例、1,2,4-トリアゾリド、イミダゾリド等)、4 級アミンスルホニル体 (例、N-メチルピロリジニウム塩等)、ビススルホニルイミド (例、N-フェニルビススルホニルイミド等) 等) を形成する基等が挙げられる。

本法は化合物 (II) 又はその塩を化合物 (III) 又はその塩と反応させることにより行われ、化合物 (II) 又は (III) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸との酸付加塩が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

本反応は必要により塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ（*n*-プロピル）アミン、トリ（*n*-ブチル）アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 $\gamma$ -コリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、*N*-メチルピペリジン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン等の3級アミンが用いられる。

反応は化合物（III）1モルに対して化合物（II）を約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約3モルを用いる。

反応温度は約-80℃ないし約100℃、好ましくは約-50℃ないし約80℃である。

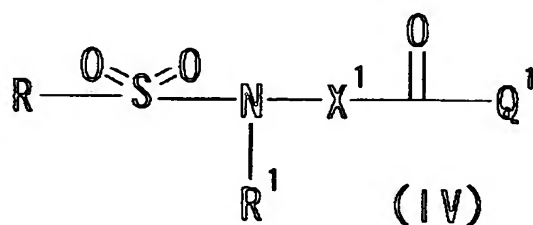
反応時間は化合物（II）又は（III）の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

【0025】

#### 方法B

式（IV）

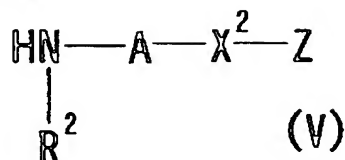
【化27】



〔式中、 $\text{Q}^1$ は脱離基（例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、水酸基等の遊離カルボン酸、その塩（無機塩、有機塩等）あるいはその反応性誘導体（例、酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等）を形成する基等）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物（IV）と式（V）



【化 28】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (V) を反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。

本法は化合物 (V) 又はその塩と遊離酸 (IV) 又はその塩 (無機塩、有機塩等) あるいはその反応性誘導体 (例えば酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等) とを反応させることにより行われる。化合物 (V) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸として述べたものの酸付加塩が挙げられる。

化合物 (IV) に用いられる無機塩としてはアルカリ金属塩 (例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩 (例えばカルシウム塩等) 等が、有機塩としては例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩等が用いられる。また酸ハライドとしては例えば酸クロライド、酸ブロマイド等が、エステルとしては例えばメチル、エチル等の低級アルキルエステル類が、混合酸無水物としてはモノ C<sub>1-4</sub> アルキル炭酸混合酸無水物 (例えば遊離酸 (IV) とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ (p-ニトロベンジル) 炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水物)、C<sub>1-6</sub> 脂肪族カルボン酸混合酸無水物 (例えば遊離酸 (IV) と酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物)、C<sub>7-11</sub> 芳香族カルボン酸混合酸無水物 (例えば遊離酸 (IV) と安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸等との混合酸無水物)、有機スルホン酸混合酸無水物 (例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物) 等が、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド (例えば遊離酸 (IV) とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリ

アゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物は $C_{1-6}$ アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、オキソ、チオキソ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい）等が挙げられる。

活性エステルとしては、例えば有機リン酸エステル（例えばジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル等）のほかp-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステル等が挙げられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物〔これらの複素環は $C_{1-6}$ アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、 $C_{1-6}$ アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい〕とのエステル〔例えば2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステル〕等が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基又は縮合剤（例えばカルボジイミド類（DCC、WSC、DIC等）、りん酸誘導体（例えばシアノりん酸ジエチル、DPPA、BOP-Cl等）等）の存在下に行われる。このような溶媒、塩基としては、前記した方法Aで述べた溶媒、塩基がそのまま用いられる。

反応は化合物（IV）1モルに対して化合物（V）約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

反応温度は約-50℃ないし約150℃、好ましくは約-20℃ないし約100℃である。

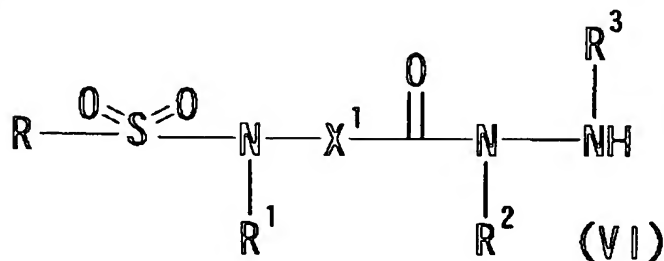
反応時間は化合物 (IV) 又は (V) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分間ないし約 100 時間、好ましくは約 15 分間ないし約 48 時間である。

【0026】

方法 C

式 (VI)

【化 29】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (VI) 又はその塩と式 (VII)  $\text{A}^1-\text{X}^2-\text{Z}$

〔式中、 $\text{A}^1$ は  $\text{Q}^2-\text{Y}-$ または  $\text{O}=\text{Y}-$ を示し、 $\text{Q}^2$ は脱離基 (例、ハロゲン原子、式  $\text{R}^5-\text{SO}_2-\text{O}-$  (式中、 $\text{R}^5$ はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す) で表される基など) を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることによって化合物 (I) 又はその塩を製造することができる。

本法は化合物 (VI) と化合物 (VII) とを反応させることにより行われる。

前記式 (VII) 中、 $\text{Q}^2$ で示されるハロゲン原子としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

前記式中、 $\text{R}^5$ で示されるハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等の  $\text{C}_{1-6}$ アルキル基が挙げられ、中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロ

ピル、ブチル、イソブチル等の $C_{1-4}$ アルキル基が好ましい。 $R^5$ で示されるハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換された低級アルキル基としては、例えばトリクロロメチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

$R^5$ で示されるフェニル基の置換基としては、例えば低級アルキル基（前記した $R^5$ で示される低級アルキル基と同様のもの）、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基等が用いられる。

#### 【0027】

本法の反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

また本反応は塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム-tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カルボキシル-tert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 $\gamma$

ーコリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の3級アミンが用いられる。

反応は化合物(VI) 1モルに対して化合物(VII)を約1ないし約100モル、好ましくは約1ないし約50モルを用いる。

反応温度は約-30℃ないし約250℃、好ましくは約-10℃ないし約200℃である。

反応時間は化合物(VI)又は(VII)の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

また化合物(VI)又はその塩とオキシ基を有する化合物(VII)又はその塩との反応により、置換基Aが二重結合を有する化合物(I)を製造し、つづいて還元的アミノ化反応に付して、置換基Aが単結合を有する化合物(I)又はその塩を製造することもできる。

本還元アルキル化反応に用いられる還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化トリメトキシリチウムアルミニウム、水素化トリ-tert-ブトキシリチウムアルミニウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリメトキシホウ素ナトリウム、水素化シアン化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノ化ホウ素リチウム、水素化トリエチルホウ素リチウム等の金属水素錯化合物やトリエチルシランなどが好ましく用いられる。また触媒を用いた接触還元法を用いてもよい。かかる触媒としては、パラジウムブラック、パラジウム炭素、パラジウム-シリカゲル、パラジウム-硫酸バリウム等のパラジウム触媒、酸化白金、白金炭素、白金黒等の白金触媒、ロジウム炭素、ロジウムアルミナ等のロジウム触媒、酸化ルテニウム、ルテニウム炭素等のルテニウム触媒、ラネーニッケル等を用い水素雰囲気下に反応が行われる。触媒の使用量は化合物(I) 1モルに対して約0.0001~約2モル、好ましくは約0.001~約1モルである。また本接触還元反応は一般に常圧で行われるが、必要により加圧下に行ってもよい。かかる圧力としては通常約1~約150気圧、好ましくは約1~約100気圧である。

この反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド等が単独又は混合溶媒として用いられる。

また本反応は必要により酸の存在下に行ってもよく、そのような酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等の鉱酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が用いられる。これら酸の使用量は化合物(I) 1モルに対して約0.01~約20モル、好ましくは約0.1~約10モルである。

反応温度は約-30°~約150℃、好ましくは約-10°~約120℃である。

反応時間は化合物(I)の種類、溶媒の種類、反応温度により異なるが、通常約10分間~約72時間、好ましくは約15分間~約48時間である。

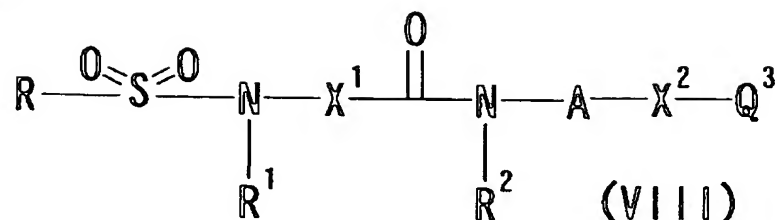
また、式(VI)で表される化合物のなかでも、R<sup>3</sup>がアシル基である化合物は新規な化合物であり、式(I)で表される化合物またはその塩の合成中間体として有用である。

【0028】

#### 方法D

式(VIII)

【化 30】



〔式中、 $\text{Q}^3$ は脱離基（Yまたは $\text{X}^2$ の窒素原子に結合する場合は水素原子など、Yまたは $\text{X}^2$ の炭素原子に結合する場合はハロゲン原子、シアノ基、クロスカップリング反応可能な例えばホウ素、スズ、マグネシウム等で結合する原子団基、式  $\text{R}^6-\text{SO}_2-\text{O}-$ （式中、 $\text{R}^6$ はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す）で表される基など）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（VIII）又はその塩と式  $\text{Z}-\text{Q}^4$ （IX）〔式中、Zが置換されていてもよいアミノ基でない場合、 $\text{Q}^4$ は脱離基（ハロゲン原子、式  $\text{R}^7-\text{SO}_2-\text{O}-$ （式中、 $\text{R}^7$ はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す）で表される基、クロスカップリング反応可能な例えばホウ素、スズ、マグネシウム等で結合する原子団基、等）を表し、Zが置換されていてもよいアミノ基である場合、 $\text{Q}^4$ は水素原子などを表し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（IX）又はその塩とを反応させて、化合物（I）を製造することができる。〕

前記式中、 $\text{Q}^3$ で示されるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。 $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ はそれぞれハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。 $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられ、なかでもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどが好ましい。ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられ、これらハロゲン原子は、任意の位置に1～9個、好ましくは1～5個置換していてもよい。置換基を有していてもよいフェニル基の置換基としては、例えば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、ブチルな

どの $C_{1-6}$ アルキル基)、低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどの $C_{1-6}$ アルコキシ基)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基などが挙げられる。

本法は化合物(VIII)又はその塩と化合物(IX)又はその塩とを反応させることにより、化合物(I)を製造する。

本反応は通常塩基の存在下に行われる。そのような塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、などの水素化アルカリ金属、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基、メチルリチウム、n-ブチロリチウム、sec-ブチロリチウム、tert-ブチロリチウムなどのリチウム塩、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類が好んで用いられる。

本反応は一般に溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記した方法Aで述べた溶媒がそのまま用いられる。

反応は化合物(VIII) 1モルに対して化合物(IX) 約0.8~10モル、好ましくは約0.9~5モル、塩基 約1~約100モル、好ましくは約1~約20モルが用いられる。

反応温度は約-10℃~約250℃、好ましくは約-5℃~約200℃である。

反応時間は化合物(VIII)、化合物(IX)、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間~約200時間、好ましくは約5分間~約100時間である。

本反応は、場合によって金属触媒を用いることによって反応を促進させることができる。かかる金属触媒としては、例えばパラジウム化合物〔例、パラジウム



アセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルなど)、ニッケル化合物〔例、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケルなど〕、ロジウム化合物〔例、塩化トリ(トリフェニルホスフィン)ロジウムなど〕などが用いられるが、なかでも、パラジウム化合物が好ましい。これらの触媒の使用量は化合物(VIII) 1モルに対して約1~0.000001モル、好ましくは約0.1~0.00001モルである。

また、本反応は封管中で行ってもよい。

化合物(I)において、Zが置換されていてもよいアミノ基である化合物は、Q<sup>3</sup>がシアノ基で表される化合物(VIII)又はその塩と低級アルコールを反応させてイミノエーテルを製造し、次いでアミン類と反応させることにより製造することができる。

低級アルコール類としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール等のC<sub>1-4</sub>アルコール類などが挙げられる。

本反応は、通常溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記した方法Aで述べた溶媒がそのまま用いられるが、アルコール類をそのまま溶媒として用いてもよい。

本反応は、通常酸(例、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸など)および塩基(例、カリウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシドなど)の存在下に行われる。これらの酸および塩基の使用量は触媒量(約0.001モル)から大過剰用いられることもある。

反応温度は約-50℃~約150℃、好ましくは約-20℃~約100℃である。

反応時間は化合物 (VIII)、酸、塩基の種類又は溶媒の種類によって異なるが、通常約 30 分間～約 240 時間、好ましくは約 1 時間～約 120 時間である。

イミノエーテル類はアミン類 (例、アンモニア；メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミンなどの一級アミン；ジメチルアミン、ジエチルアミン、メチルエチルアミン、ジ-*n*-プロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、1-メチルピペラジンなどの二級アミン；アニリン、*N*-メチルアニリンなどの芳香族アミンなど) と反応させて化合物 (I) を製造する。

本反応は、通常溶媒中で行われ、このような溶媒としては、反応を妨げない限り、如何なる溶媒を用いてもよいが、前記した方法 A で述べた溶媒が好ましく用いられる。また、アミン類をそのまま溶媒として用いてもよい。

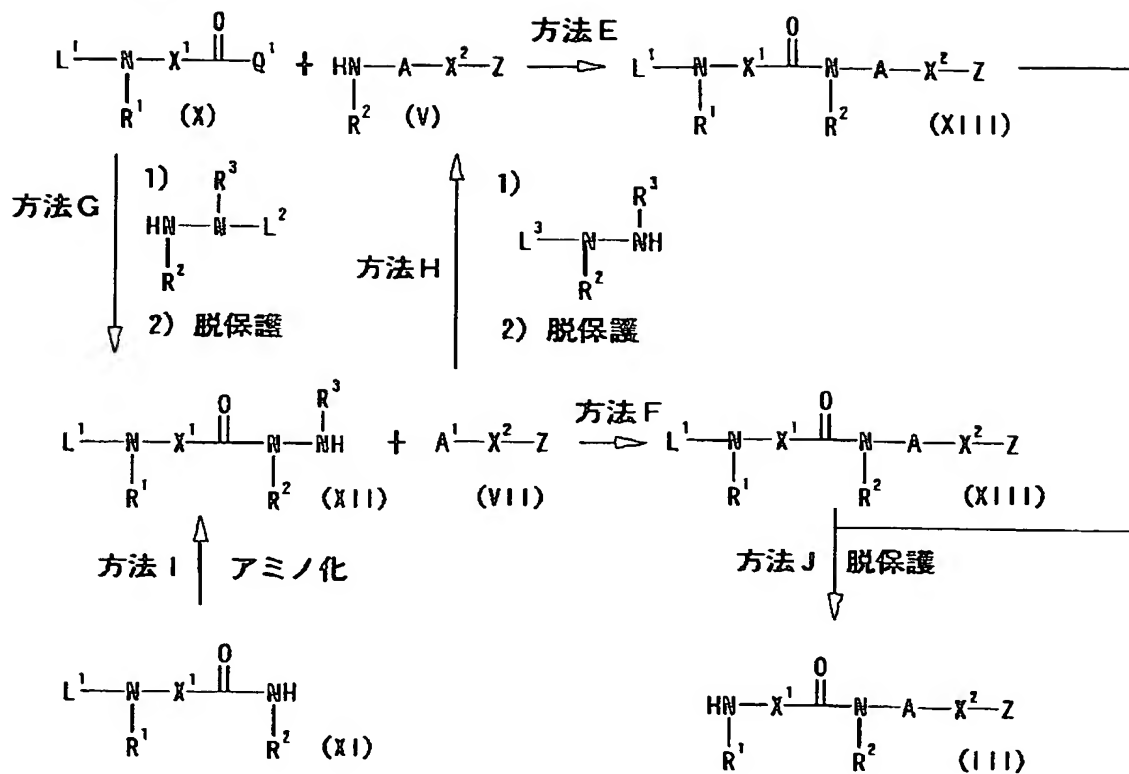
反応温度は通常約 -20℃～約 200℃、好ましくは約 -10℃～約 150℃である。

反応時間はイミノエーテル、アミン、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常約 30 分間～約 240 時間、好ましくは約 1 時間～約 120 時間である。また、本反応は必要に応じて封管中に行ってもよい。

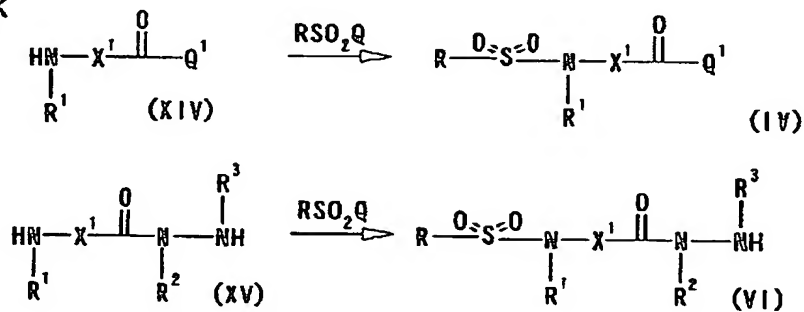
【0029】

上述の製造方法 A ないし D において用いられた原料化合物 (III)、(IV)、(VI) および (VII) は、例えば以下に示すように自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

【化 3 1】



方法 K

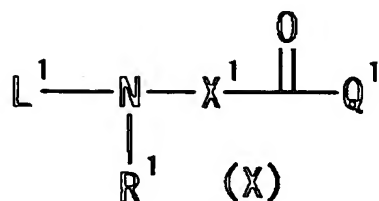


【0030】

方法 E

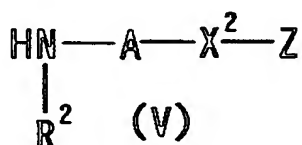
式 (X)

【化 3 2】



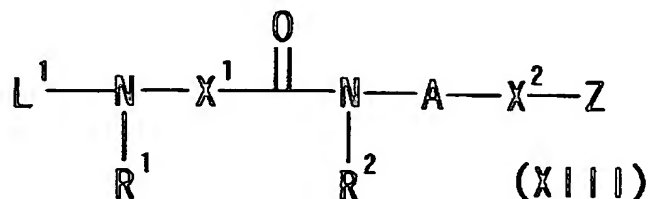
〔式中、 $\text{L}^1$ はアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X) 又はその塩と、式 (V)

【化 3 3】



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (V) 又はその塩とを反応させて、式 (XIII)

【化 3 4】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XIII) を製造する。

前記式 (X) 及び (XIII) 中、 $\text{L}^1$ で示される保護基としては、例えばホルミル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニル基 (例えばアセチル、エチルカルボニル等)、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリールカルボニル基 (例えばフェニルカルボニル、ナフチルカルボニル等)、アリールスルホニル基 (例えばフェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等)、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、 $\text{C}_{7-10}$ アラルキルカルボニル基 (例えばベンジルカルボニル等)、メチル基、アラルキル基 (例えばベンジル、ジフェニル

メチル、トリチル基等)、等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素等)、ニトロ基等で置換されていてもよい。

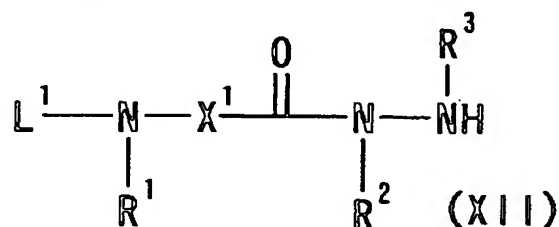
本反応における反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Bにおける化合物(IV)と化合物(V)との反応で説明された反応性誘導体や反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

【0031】

# 方法F

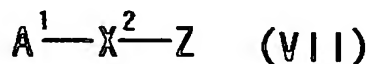
式(XII)

【化35】



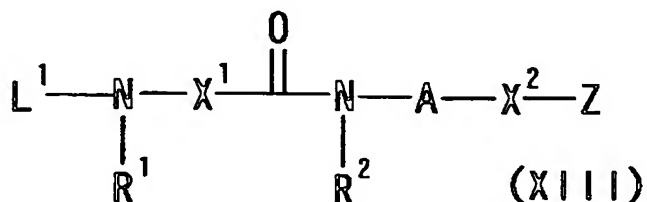
〔式中、 $\text{L}^1$ はアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(XII)又はその塩と、式(VII)

【化36】



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(VII)又はその塩とを反応させて、式(XIII)

【化37】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(XIII)を製造する

本反応における反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Cにお

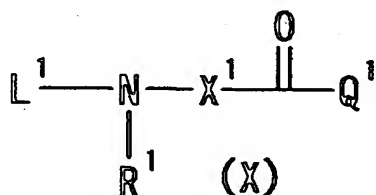
ける化合物 (VI) と化合物 (VII) との反応で説明された反応性誘導体や反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

【0032】

方法G

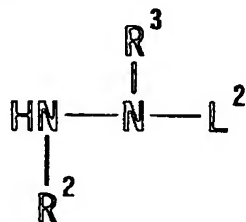
式 (X)

【化38】



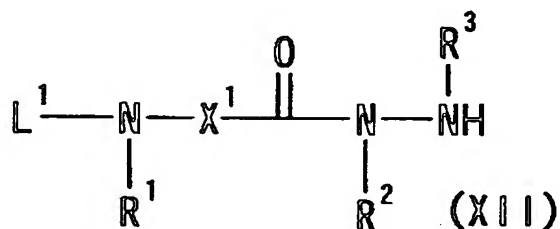
〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X) 又はその塩と、式

【化39】



〔式中、 $\text{L}^2$  はアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされるヒドラジン誘導体又はその塩を反応させ、つづいてヒドラジンのアミノ基の保護基を選択的に脱保護することにより式 (XII)

【化40】



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XII) 又はその塩を製造することができる。

本反応における反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Bにお

ける化合物 (IV) と化合物 (V) との反応で説明された反応性誘導体や反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

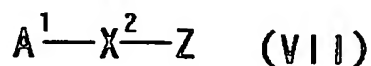
ヒドラジン側のアミノ基の保護基の選択的除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

【0033】

# 方法H

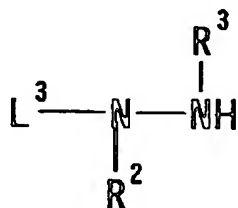
式 (VII)

【化41】



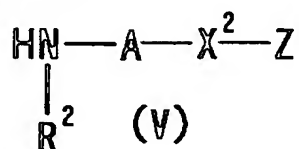
〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (VII) 又はその塩と、式

【化42】



〔式中、 $L^3$ はアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされるヒドラジン誘導体又はその塩を反応させ、つづいてアミノ基の保護基を脱保護することにより式 (V)

【化43】



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (V) 又はその塩を製造することができる。

本反応における反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Cにおける化合物 (VI) と化合物 (VII) との反応で説明された反応性誘導体や反応条

件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

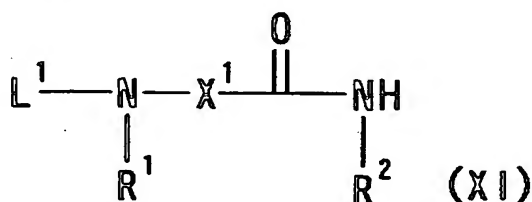
アミノ基の保護基の除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

【0034】

# 方法 I

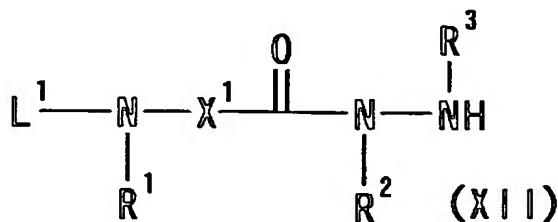
式 (XI)

【化 4 4】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XI) のアミド窒素原子をアミノ化することにより、式 (XII)

【化 4 5】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XII) 又はその塩を製造することができる。

本アミノ化反応に用いるアミノ化剤としては、例えばオージフェニルホスフィニルヒドロキシルアミン、オー硫酸ヒドロキシルアミン、オー(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)ヒドロキシルアミンなどのオーアシルヒドロキシルアミン類、等が好んで用いられる。

本反応は通常塩基の存在下に行われる。そのような塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、などの水素化アルカリ金属、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム



、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基、例えばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムメチラート、tert-ブトキシカリウムなどのアルカリ金属アルコラート類、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基、メチルリチウム、n-ブチロリチウム、sec-ブチロリチウム、tert-ブチロリチウムなどのリチウム塩、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類が好んで用いられる。

本反応は一般に溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記した方法Aで述べた溶媒がそのまま用いられる。

反応は化合物(XI) 1モルに対して塩基約1～約100モル、好ましくは約1～約20モルが用いられるが、場合によっては塩基を溶媒として用いてもよい。

反応温度は約-100℃～約200℃、好ましくは約-78℃～約100℃である。

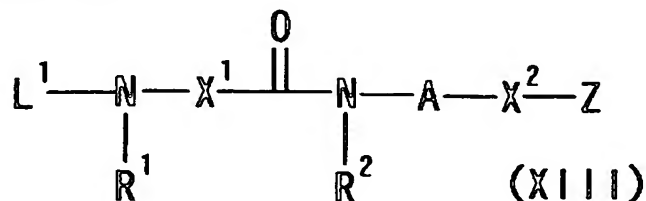
反応時間は化合物(XI)、アミノ化剤、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間～約200時間、好ましくは約5分間～約100時間である。

【0035】

#### 方法J

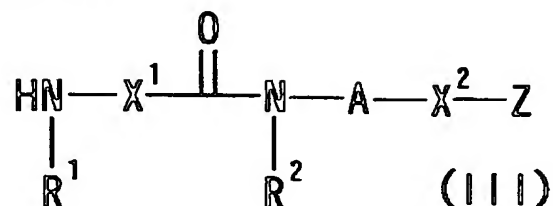
式(XIII)

【化46】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(XIII)又はその塩のアミノ保護基を脱保護することにより、式(III)

【化 4 7】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (III) 又はその塩を製造することができる。

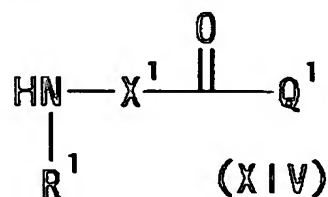
アミノ基の保護基の除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

【0 0 3 6】

# 方法 K

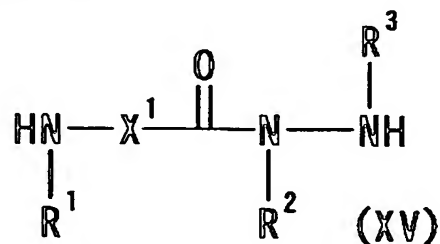
式 (XIV)

【化 4 8】



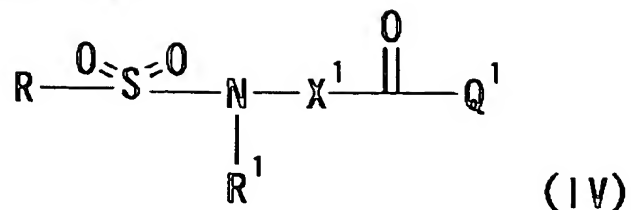
または式 (XV)

【化 4 9】



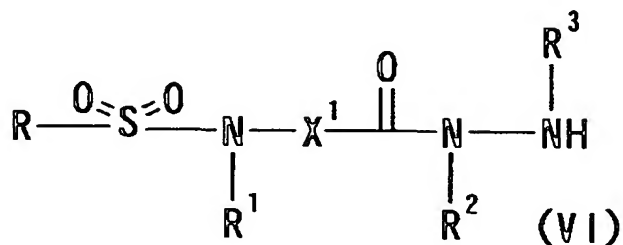
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XIV) および化合物 (XV) 又はそれらの塩を式  $\text{R}-\text{SO}_2\text{Q}$ 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物でスルホニル化することにより、それぞれ式 (IV)

【化 50】



または式 (V I)

【化 51】



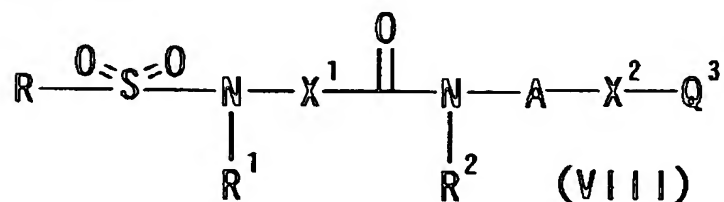
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IV) および化合物 (VI) 又はそれらの塩を製造することができる。

【0037】

方法 L

式 (V I I I)

【化 52】

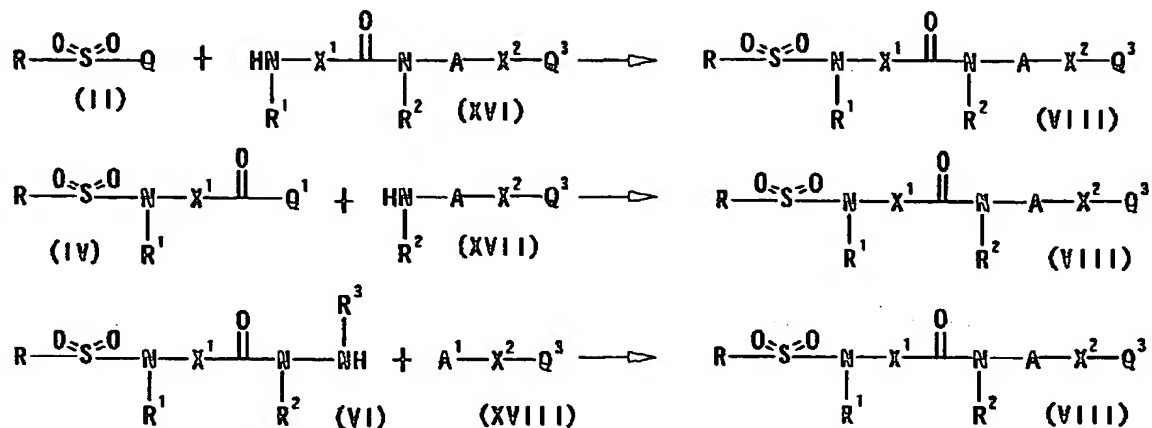


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (VIII) 又はその塩は以下に示すように化合物 (II) と化合物 (XVI)、化合物 (IV) と化合物 (XVII) および化合物 (VI) と化合物 (XVIII) を用い、それぞれ方法 A、方法 B および方法 C で示した方法と同様にして製造することができる。

【0038】

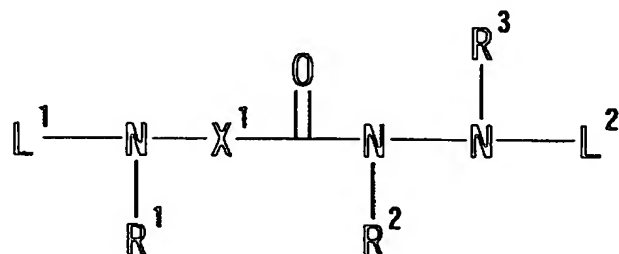
方法 L

【化 5 3】



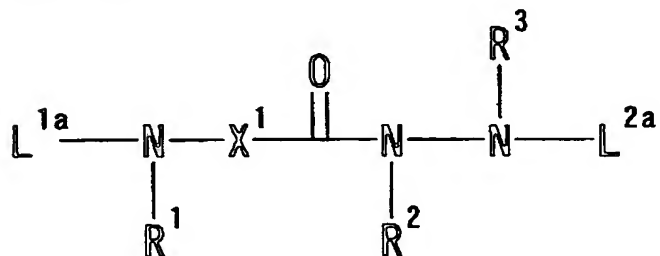
また、上述の方法 G において、脱保護工程の前に得られる式

【化 5 4】



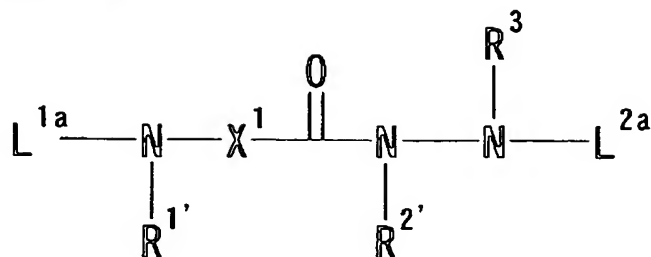
〔式中、 $\text{L}^1$  および  $\text{L}^2$  はそれぞれアミノ基の保護基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩ならびにこれを適宜脱保護工程に付して得られる化合物又はその塩を包含する、式

【化 5 5】



〔式中、 $\text{L}^{1a}$  および  $\text{L}^{2a}$  はそれぞれ水素原子またはアミノ基の保護基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩のなかでも、式

【化 56】



〔式中、 $\text{L}^{1a}$ および $\text{L}^{2a}$ はそれぞれ水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $\text{R}^{1'}$ および $\text{R}^{2'}$ は互いに結合して環を形成していることを示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩は新規な化合物であり、式(I)で表される化合物またはその塩の合成中間体として有用である。

上記式中、 $\text{L}^{1a}$ および $\text{L}^{2a}$ で示されるアミノ基の保護基としては、 $\text{L}^1$ で示されるアミノ基の保護基と同様なものが挙げられるが、 $\text{R}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」の置換基としての「スルホン酸由来のアシル基」または「カルボン酸由来のアシル基」等であってもよい。また、 $\text{L}^{1a}$ および $\text{L}^{2a}$ としては、何れか一方が水素原子でないことが好ましく、なかでも、 $\text{L}^{1a}$ がアミノ基の保護基であり、 $\text{L}^{2a}$ が水素原子であることが好ましい。

上述の製造方法AないしLにおいて用いられた原料化合物(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)および(XVIII)は自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。

このようにして得られる化合物(I)は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物(I)の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物(I)に無機酸

又は有機酸を加えることによって製造することができる。

化合物 (I) に立体異性体が存在しうる場合、これら個々の異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体を個別に製造することもできる。

また、化合物 (I) 又はその塩は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

【0039】

本発明の化合物 (I) 又はその塩は、低毒性で安全であり、FXa を阻害し、抗凝固作用を有するので、動物とりわけ哺乳動物（例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）に対して、例えば次のような疾患の予防又は治療に有用であり、中でも心房細動による脳梗塞、深部静脈血栓症等の予防又は治療に使用することが好ましい。

脳：

心房細動による脳梗塞、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、くも膜下出血後の脳血管攣縮、アルツハイマー病、一過性脳虚血発作 (TIA)、混合痴呆、脳血管性／多発梗塞痴呆、

心臓：

急性心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、不安定狭心症、狭心症、ステント留置又はPTCA（経皮的冠動脈内血管形成術）施行及びアテレクトミー等冠動脈インターベンション後の血管再閉塞及び狭窄、

末梢：

深部静脈血栓症、末梢血管疾患、成人性呼吸促迫症候群、慢性腎疾患（例えば糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、IgA腎症等）、糖尿病性の循環障害、疼痛、神経障害、

その他：

透析による血小板減少、大手術時の血小板減少、動脈硬化、癌転移、全身性炎症反応症候群 (SIRS) 又は肺炎及び癌患者で発症する汎種性血管内凝固症候群 (DIC)、移植時の拒絶反応、移植時の臓器保護又は機能改善、ショック又はDICの進行によって生じる各種臓器不全（例えば肺不全、肝不全、腎不全、心

不全等)

【0040】

本発明の化合物 (I) 又はその塩はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、経口的又は非経口的に投与することができる。

化合物 (I) 又はその塩を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤 (ソフトカプセル剤を含む)、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。

本発明製剤中の化合物 (I) 又はその塩の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70重量%である。

【0041】

化合物 (I) 又はその塩を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、化合物 (I) 又はその塩を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

【0042】

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重

量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。

更に、化合物(I)又はその塩を上記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

#### 【0043】

化合物(I)又はその塩を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば血栓症の患者に経口投与する場合には、成人(体重約60kg)1日当りの投与量は有効成分(化合物(I)又はその塩)として約1ないし1000mg、好ましくは約3ないし300mg、さら好ましくは約10ないし200mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与することができる。

本発明の化合物(I)又はその塩を非経口的に投与する場合は、通常、液剤(例えば注射剤)の形で投与する。その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重1kgあたり約0.01mg~約100mg、好ましくは約0.01~約50mg、より好ましくは約0.01~約20mgを静脈注射により投与するのが好都合である



。注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤などが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物（I）又はその塩を無菌の水溶性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール（例えばエタノール）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート 80、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

本発明の製剤は、適宜、血栓溶解剤（例えばTPA、ヘパリン、ウロキナーゼ等）、アルツハイマー治療薬（例えばアバン、カラン等）、コレステロール治療薬（例えばシンバスタチン、プラバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻害薬等）、TG低下薬（例えばクロフィブラート等）、AII拮抗薬（例えばプロブレス等）、抗血小板薬（例えばアスピリン等）、Ca拮抗薬（例えばカルスロット、アムロジピン等）等と併用して、あるいはこれらの医薬成分を適量配合して使用することができる。

#### 【0044】

#### 【発明の実施の形態】

本発明はさらに下記の参考例、実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC（Thin L

ayer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行なわれた。TLC 観察においては、TLC プレートとしてメルク (Merck) 社製の 60 F 254 を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法として UV 検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル 60 (70 ないし 230 メッシュ) を用いた。NMR スペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアン Gemini 200 型スペクトロメーターで測定し、全  $\delta$  値を ppm で示した。IR スペクトルは島津 FTZ R-8200 型スペクトロメーターで測定した。混合溶媒において ( ) 内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における % は溶液 100 ml 中の g 数を表わす。また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クワルテット (quartet)
- dd : ダブル ダブルレット (double doublet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- br : ブロード (broad)
- brs : ブロード シングレット (broad singlet)
- J : カップリング定数 (coupling constant)
- WSC : 水溶性カルボジイミド
- THF : テトラヒドロフラン
- DMF : ジメチルホルムアミド
- DMSO : ジメチルスルホキシド

HOBt : 1-ヒドロキシベンズトリアゾール

【0045】

#### 【実施例】

##### 参考例 1

##### 4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノン

2-ピペラジノン (3.00 g) とアセトニトリル (50 ml) の混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル (7.20 g) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、析出した結晶をエーテルで洗浄し、無色結晶の表題化合物 (4.77 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 3.33-3.43 (2H, m), 3.64 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.09 (2H, s), 6.40-6.70 (1H, br).

IR (KBr): 1696, 1667, 1400, 1341, 1130  $\text{cm}^{-1}$ .

【0046】

#### 参考例 2

##### 4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン

2-ピペラジノン (10 g)、クロロ炭酸ベンジル (20.5 g)、炭酸ナトリウム (31.8 g)、酢酸エチル (200 ml)、水 (200 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後濃縮して得られた結晶をろ取、酢酸エチル-エーテルで洗浄、乾燥して無色結晶の表題化合物 (18.5 g) を得た

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.35-3.47 (2H, m), 3.71 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, s), 6.22-6.42 (1H, br), 7.37 (5H, s).

IR (KBr): 1711, 1663, 1412, 1337, 1287  $\text{cm}^{-1}$ .

【0047】

#### 参考例 3

##### 4-ベンジルオキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-2-オン

N-ベンジルオキシカルボニルグリシン (10.5 g)、2,2-ジエトキシエチルアミン (7.33 g) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に、WSC (10.5 g) を氷冷下に加え室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと希塩酸を加え、有機層を分液した。飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後濃縮した。残留物にp-トルエンスルホン酸 (951 mg)、トルエン (150 ml) を加え、30分間加熱還流した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後濃縮した。得られた結晶をろ取しエーテルで洗浄、乾燥して無色結晶の表題化合物 (7.37 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.30 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.50-5.68 (1H, m), 6.29-6

.48 (1H, m), 7.38 (5H, s), 7.50-8.00 (1H, br).

IR (KBr): 1698, 1649, 1410, 1321, 1107, 957, 760  $\text{cm}^{-1}$ .

【0048】

#### 参考例 4

4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン

##### 方法 1

tert-ブトキシカルボニルヒドラジン (3.96 g)、N-ベンジルオキシカルボニル-N-(2,2-ジエトキシエチル)グリシン (9.76 g) のアセトニトリル (100 ml) 溶液にWSC (5.75 g) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルおよび水を加えて分配させ、有機層を水、重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をトルエン (200 ml) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸水和物 (285 mg) を加えて 100℃ で 90 分攪拌した。反応液を飽和重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2) にて精製して無色油状物の 4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン (1.84 g) を得た。

##### 方法 2

tert-ブトキシカルボニルヒドラジン (53 g)、ブromoアセトアルデヒドジメチルアセタール (63.88 g)、炭酸カリウム (52 g)、ヨウ化カリウム (62.7 g) および DMF (350 ml) の混合物を 70℃ で 15 時間攪拌した。不溶物をろ去し、濾液にN-ベンジルオキシカルボニルグリシン (79 g)、HOBt (58 g)、WSC (87 g) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルおよび水を加えて分配させ、有機層を水、重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をトルエン (1200 ml) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸水和物 (16.4 g) を 30 分おき 4 回にわけて加えて 100℃ で 10 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) にて精製して無色油状物の 4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキ

シカルボニルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン (19.36 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 4.44 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.70 (1H, m), 6.38 (1H, m), 6.66 (1H, brs), 7.37 (5H, s).

IR (KBr): 3281, 1705, 1421, 1400, 1368, 1346, 1248, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .

【0049】

#### 参考例 5

#### 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン (1.8 g) および 10%パラジウム炭素 (300 mg) のメタノール (40 ml) 溶液を室温で 15 時間水素雰囲気下撹拌させた。触媒をろ去後反応液を濃縮して無色油状物の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピペラジノンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 3.18 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, s), 3.63 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, brs).

得られた 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピペラジノンの酢酸エチル (20 ml) および 10%炭酸ナトリウム水溶液 (20 ml) 溶液に、0℃で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (1.36 g) を加え室温で 30 分間撹拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) にて精製して無色アモルファス状の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (848 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 3.51 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.63 (1H, brs), 7.60 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.88-7.98 (3H, m), 8.35 (1H, s).

【0050】

#### 参考例 6

#### 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン

ル)-2-ピペラジノン

4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン (2.93 g) および 10%パラジウム炭素 (600 mg) のメタノール (40 ml) 溶液を室温で 15 時間水素雰囲気下攪拌させた。触媒をろ去後反応液を濃縮して無色油状物の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピペラジノンを得た。

得られた 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピペラジノンおよびジイソプロピルエチルアミン (1.31 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に、氷冷下 7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニルクロリド (2.36 g) を少しずつ加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をメタノール (50 ml) 溶液に溶解させ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (320 mg) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣に水および硫酸水素カリウム水溶液を加えた後酢酸エチルで抽出し、重曹水、食塩水で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をジクロロメタン (50 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (5.126 g) を加え、つづいて 0℃にて塩化メタンスルホニル (1.938 g) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) にて精製して無色固体の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.456 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.47 (9H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.01 (2H, s), 4.90 (2H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, brs), 6.93 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, dd,  $J=1.8, 8.2\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ).

【0051】

## 参考例 7

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン

参考例 5 と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリドのかわりに 4-ビニルフェニルスルホニルクロリドを用いて、4-ベンジルオキシカルボニル

-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン  
(2.5 g) より無色アモルファス状の表題化合物 (2.12 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 3.43 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.81 (2H, s), 5.48 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 5.91 (1H, d,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, brs), 6.77 (1H, dd,  $J=11.0, 17.6\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

【0052】

#### 参考例 8

##### 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン

1,4-ジオキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン (150 g)、4-クロロピリジン塩酸塩 (190 g)、トリエチルアミン (320 g) およびエタノール (800 ml) の混合液を封管中  $150^\circ\text{C}$  で 15 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に 6 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後ジクロロメタンで抽出した。乾燥後濃縮して得られた残渣をヘキサンより粉末化させ、ろ取、乾燥して淡黄色固体の 8-(4-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン (172 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78 (4H, m), 3.51 (4H, m), 4.00 (4H, s), 6.68 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.25 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

8-(4-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン (172 g) のアセトン (700 ml) 溶液に 4 規定塩酸 (700 ml) を加え、 $50^\circ\text{C}$  で 20 分間攪拌した。アセトンを溜去し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後ジクロロメタンで抽出した。乾燥後濃縮して得られた残渣をエーテルより結晶化させ、ろ取、乾燥して淡黄色固体の表題化合物 (119 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.57 (4H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.75 (4H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.72 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 8.33 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ).

【0053】

#### 参考例 9

##### 1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン

4-(ベンジルオキシカルボニル)-2-ピペラジノン (4.685 g) を DMF (170 ml) に溶解し、氷冷下で油性水素化ナトリウム (800 mg) を加えた。室温で 30 分間攪拌

した後、0-ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミン (4.896 g) を加え、50℃で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に重曹水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮して、無色油状物の表題化合物1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン (4.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.56 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.79 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.22 (2H, s), 4.46 (2H, brs), 5.15 (2H, s), 7.36 (5H, s).

【0054】

#### 参考例 10

#### 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン (2.49 g) および 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (1.99 g) のエタノール (40 ml) 溶液をモレキュラーシーブス4Aを充填したソックスレーを用いて脱水させながら15時間還流させた。反応液を濃縮して粗4-ベンジルオキシカルボニル-1-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニリデン]アミノ}-2-ピペラジノンを油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 2.26 (2H, m), 2.53 (2H, m), 3.50-3.90 (8H, m), 4.23 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.37 (5H, s).

得られた4-ベンジルオキシカルボニル-1-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニリデン]アミノ}-2-ピペラジノンをメタノール (40 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸 (1.2 g) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (943 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製して無色アモルファス状の4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (3.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.78 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.52 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.05 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.16 (3H, s), 7.36 (5H, s).



## 【0055】

## 参考例 11

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (3.7 g) および 10%パラジウム炭素 (800 mg) のメタノール (150 ml) 溶液を室温で 15 時間水素雰囲気下撹拌させた。触媒をろ去後反応液を濃縮して無色油状物の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノンを得た。

得られた 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノンの酢酸エチル (30 ml) および 10%炭酸ナトリウム水溶液 (30 ml) 溶液に、0℃で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (2.24 g) を加え室温で 30 分間撹拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:2) にて精製して無色アモルファス状の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (3.55 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.60 (2H, m), 1.86 (1H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 2.94 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.86 (2H, s), 4.08 (2H, m), 7.14-7.27 (3H, m), 7.34 (1H, s).

## 【0056】

## 参考例 12

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン (21.92 g) および 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン (15.51 g) のエタノール (500 ml) 溶液をモレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら 24 時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣をメタノール (300 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸 (18.26g) を加え、続いて水素化シアノホウ素ナトリウム (7.16g) を加えて 0℃で

3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して淡黄色アモルファス状の4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (25.29 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43-1.61 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 3.14-3.40 (3H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 3.96-4.03 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.20-5.40 (1H, br), 6.86 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.37 (H, s), 8.11 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 2934, 2317, 1696, 1645, 1601, 1539, 1418  $\text{cm}^{-1}$ .

【0057】

#### 参考例 13

##### 1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン三塩酸塩

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (25.29 g) および4規定塩酸酢酸エチル溶液 (15.5 ml) のメタノール (300 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (50%含水, 5.00g) を加え、室温で15時間水素雰囲気下攪拌させた。触媒をろ去後、反応液を濃縮した。残渣をエタノール (300ml) に溶解し、4規定塩酸酢酸エチル溶液 (31ml) を加えた。析出した結晶を濾取、乾燥して無色結晶の 1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン三塩酸塩 (20.16 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.32-1.47 (2H, m), 1.0-1.99 (2H, m), 3.22-3.46 (5H, m), 3.68-3.75 (4H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 7.22 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, brs), 8.03-8.21 (2H, m), 10.25 (2H, brs), 13.80 (1H, brs).

【0058】

#### 実施例 1

##### 6-クロロ-N-メチル-N-(2-{2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジノ}-2-オキシエチル)-2-ナフタレンスルホンアミド

1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン (3.52 g) およびヒドラジン水和物 (1.25 g) のエタノール (50 ml) 溶液を室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をエーテルより結晶化させて無色結晶の [1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]

リデン]ヒドラジン (3.51 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.62 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.98 (2H, br), 6.60 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.26 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデン]ヒドラジン (1.90 g) および 1-(tert-ブトキシカルボニル)サルコシン (1.90 g) のDMF (40 ml) 溶液にWSC (2.30 g) を加えて室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール = 30:1) にて精製して無色結晶の1-[(tert-ブトキシカルボニル)サルコシニル]-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデン]ヒドラジン (1.0 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 2.45-2.80 (4H, m), 2.90-3.00 (3H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 3.90 (2Hx3/5, s), 4.30 (2Hx1/5, s), 4.36 (2Hx1/5, s), 6.62 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.29 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

得られた1-[(tert-ブトキシカルボニル)サルコシニル]-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデン]ヒドラジン (1.0 g) をメタノール (20 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸 (665 mg) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (261 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して無色油状物の1-[(tert-ブトキシカルボニル)サルコシニル]-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジン (1.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.90 (2H, m), 2.93 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.81 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.55 (1H, brs), 6.65 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, br), 8.25 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

1-[(tert-ブトキシカルボニル)サルコシニル]-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジン (1.0 g) にメタノール (12 ml)、4規定塩酸酢酸エチル溶液 (6 ml) を加え室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮して無色固体の1-メチルアミノ

アセチル-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジン (1.04 g) を得た。  
得られた1-メチルアミノアセチル-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジン3塩酸塩 (200 mg) のジクロロメタン (15 ml) および10%炭酸ナトリウム水溶液 (15 ml) 溶液に、0℃で6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (150 mg) を加え室温で30分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール = 20:1) にて精製して無色結晶の表題化合物 (108 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.98 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.83 (2H, m), 4.57 (1H, brs), 6.67 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.90-8.05 (4H, m), 8.26 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, s).

【0059】

#### 実施例2

6-クロロ-N-メチル-N-(2-{1-メチル-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジノ}-2-オキソエチル)-2-ナフタレンスルホンアミド

実施例1と同様の方法で、ヒドラジン水和物のかわりにメチルヒドラジンを用いて無色結晶の表題化合物 (204 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.93 (3Hx4/5, s), 3.08 (3Hx4/5, s), 3.21 (1H, m), 3.30 (3Hx1/5, s), 3.50 (3Hx1/5, s), 3.84 (2H, m), 4.02 (2Hx1/5, s), 4.34 (2Hx4/5, s), 6.67 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.80-7.96 (4H, m), 8.29 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, s).

【0060】

#### 実施例3

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピペラジノン

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (575 mg) にメタノール (4 ml)、4規定塩酸酢酸エチル溶液 (4

ml) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮して無色固体の 1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノンを得た。得られた 1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノンおよび 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン (237 mg) のエタノール (30 ml) 溶液をモレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら 24 時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10% アンモニア水含有メタノール = 20:1) にて精製し、エーテルより結晶化させて無色結晶の表題化合物 (265 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.21 (2H, m), 2.61 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.50-3.70 (6H, m), 3.88 (2H, s), 6.63 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.90-8.00 (3H, m), 8.29 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, s).

IR (KBr): 1651, 1597, 1346, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .

【0061】

#### 実施例 4

#### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルアミノ]-2-ピペラジノン

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピペラジノン (120 mg) のトリフルオロ酢酸 (1 ml) 溶液に、トリエチルシラン (60 mg) を加えて 50℃ で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮して残渣に氷冷した 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10% アンモニア水含有メタノール = 20:1) にて精製し、アセトンより結晶化させて無色結晶の表題化合物 (88 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.46 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.86 (2H, s), 5.07 (1H, brs), 6.62 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.90-8.00 (3H, m), 8.24 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, s).

IR (KBr): 1651, 1597, 1348, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

【0062】

実施例 5

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ  
リデンアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 3 と同様の方法で、1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.45 g) より無色結晶の表題化合物 (700 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40 (2H, m), 2.67 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.67 (2H, m), 3.71 (4H, s), 3.97 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.67 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, s), 8.30 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 1651, 1599, 1348, 1325, 1155  $\text{cm}^{-1}$ .

【0063】

実施例 6

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル  
アミノ]-2-ピペラジノン

実施例 4 と同様の方法で、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピペラジノン (500 mg) より無色結晶の表題化合物 (405 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.55-3.70 (4H, m), 3.83 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.89 (2H, s), 5.16 (1H, brs), 6.64 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, s), 8.25 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

【0064】

実施例 7

N-[ (7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ホルムアミド

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ

ルアミノ]-2-ピペラジノン (100 mg) のギ酸 (4 ml) 溶液を 15 時間還流させた。反応液を濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン/エーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (91 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-2.20 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.60-4.10 (9H, m), 4.89 (2Hx1/2, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 4.91 (2Hx1/2, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 6.65 (2H, m), 6.92 (1H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.14 (1Hx1/2, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.15 (1Hx1/2, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.30 (1Hx1/2, s), 7.33 (1Hx1/2, s), 8.05 (1Hx1/2, s), 8.22 (1Hx1/2, s), 8.24-8.34 (2H, m).

IR (KBr): 1698, 1676, 1599, 1151  $\text{cm}^{-1}$ .

【0065】

#### 実施例 8

N-[ (7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル] アセタミド塩酸塩

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (95 mg) の無水酢酸 (4 ml) 溶液を 80℃で 10 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して N-[ (7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル] アセタミドを得た。得られたフリー体を酢酸エチルに溶解させ、塩酸酢酸エチル溶液を加えて生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後減圧乾燥して無色固体の表題化合物 (90 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.60-2.20 (7H, m), 3.05-4.05 (8H, m), 4.20-4.50 (3H, m), 5.00 (2H, s), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 8.21 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

【0066】

#### 実施例 9

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルアミノ]-2-ピペラジノン (500 mg) のメタノール (20 ml) に懸濁液、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えて溶解させ、溶液を濃縮した。残渣にエタノールを加え結晶化させ、濾取し、乾燥して無色固体の表題化合物 (526 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.10-1.30 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 3.00-3.60 (8H, m), 3.77 (2H, s), 3.90-4.05 (2H, m), 7.13 (2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 8.15-8.25 (3H, m), 8.28-8.33 (2H, m), 8.61 (1H, s).

【0067】

#### 実施例 10

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 3 と同様の方法で、1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン (2.1 g) より無色結晶の表題化合物 (1.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.29 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 2.63 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 3.43-3.55 (4H, m), 3.60-3.70 (4H, m), 3.81 (2H, s), 5.49 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 5.93 (1H, d,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 6.66 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, dd,  $J=11.0, 17.6\text{Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.30 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

【0068】

#### 実施例 11

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルアミノ]-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン (200 mg) をメタノール (10 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸 (110 mg) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (57 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10% アンモニア水含有メタノール = 20:1) にて精製して無色アモルフ



アス状の表題化合物 (150 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.82 (2H, m), 5.08 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.49 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 5.92 (1H, d,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 6.63 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, dd,  $J=11.0, 17.6\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.76 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.25 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

【0069】

# 実施例 12

1-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニルアミノ)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (300 mg) に 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮して粗結晶の 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)-2-ピペラジノン塩酸塩を得た。得られた 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)-2-ピペラジノン塩酸塩、トリエチルアミン (1.16 g) のメタノール (15 ml) 溶液にエチルアセトイミダート (712 mg) を加え室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をジクロロメタンに溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、塩酸酢酸エチル溶液添加にて生じた塩酸塩をろ取、乾燥して無色固体の表題化合物 (243 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.00-3.23 (3H, m), 3.43 (4H, s), 3.65 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.91 (2H, m), 4.05 (1H, m), 7.75 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.25-8.33 (2H, m), 8.60 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.29 (1H, s).

【0070】

# 実施例 13

1-[1-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-4-(6-クロロナフ

タレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 3 と同様の方法で、1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (320mg) および 1-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-4-ピペリドン (173 mg) の1-ブタノール (30 ml) 溶液をモレキュラーシーブス4Aを充填したソックスレーを用いて脱水させながら18時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール = 20:1) にて精製し、酢酸エチル及びエーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (185 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.14-2.20 (2H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 3.50-3.70 (6H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.69 (2H, brs), 5.96 (1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.8$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.8$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 1660, 1590, 1550, 1490, 1460, 1450  $\text{cm}^{-1}$ .

【0071】

## 実施例 14

1-[1-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 4 と同様の方法で、1-[1-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (120 mg) より無色結晶の表題化合物 (61 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 3.02-3.22 (1H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.17-4.24 (2H, m), 4.62 (2H, brs), 5.06 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.92 (1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.8$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.8$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 1655, 1588, 1549, 1495, 1449  $\text{cm}^{-1}$

【0072】

## 実施例 15

4-(8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジ  
ル)-4-ピペリジルアミノ]-2-ピペラジノン

参考例 13 で得られた 1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジ  
ン三塩酸塩 (385mg) のジクロロメタン (15 ml) および 10% 炭酸ナトリウム水溶  
液 (15 ml) 溶液に、0℃で 8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-ス  
ルホニルクロリド (307mg) を加え室温で 3 時間攪拌した。有機層を分離し、食  
塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー (ジクロロメタン : 10% アンモニア水含有メタノール = 15 : 1)  
にて精製し、エタノール及びエーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (298mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38-1.57 (2H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.87-3.00 (4H, m), 3.15-3.35 (1H, m), 3.57-3.66 (4H, m), 3.82-3.89 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.31 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 5.17 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.66 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=7.8$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, s), 8.25 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 3280, 2928, 1653, 1599, 1557, 1543, 1514, 1483, 1410  $\text{cm}^{-1}$

【0073】

## 実施例 16

4-(6-ブromoナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-ス  
ルホニルクロリド の代わりに 6-ブromoナフタレン-2-スルホニルクロリド (101mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (83mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31-1.47 (2H, m), 1.72-1.77 (2H, m), 2.76-2.89 (2H, m), 3.02-3.22 (1H, m), 3.43-3.48 (2H, m), 3.57-3.63 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.87 (2H, s), 5.07 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 6.61 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.8$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.8$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, d

,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.25 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 2928, 1651, 1595, 1539, 1514, 1454, 1422  $\text{cm}^{-1}$

【0074】

#### 実施例 17

4-[2(E)-(4-クロロフェニル)エテンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジ  
ルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに2(E)-(4-クロロフェニル)エテンスルホニルクロリド (223mg) を用いて無色結晶の表題化合物(8mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37-1.56 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.83-2.97 (2H, m), 3.13-3.30 (1H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 3.79-3.86 (2H, m), 3.95 (2H, s), 5.10-5.25 (1H, br), 6.66 (2H, brs), 6.67 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 7.41 (2H, d,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 8.25 (2H, brs).

IR (KBr): 2924, 1645, 1541, 1489, 1456, 1422  $\text{cm}^{-1}$

【0075】

#### 実施例 18

4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド (149mg) を用いて無色結晶の表題化合物(158mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34-1.51 (2H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.77-2.90 (2H, m), 3.10-3.28 (1H, m), 3.54-3.65 (4H, m), 3.74-3.81 (2H, m), 3.98 (2H, s), 5.11 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.62 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=8.8$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.25 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 2924, 1655, 1649, 1642, 1597, 1545, 1512, 1422  $\text{cm}^{-1}$

【0076】

## 実施例 19

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (4.75 g) を用いて無色結晶の表題化合物 (5.82 g) を得た。

## 実施例 20

4-(2-アセタミド-4-メチルチアゾール-5-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに2-アセタミド-4-メチルチアゾール-5-スルホニルクロリド (105mg) を用いて無色アモルファス状の表題化合物 (58mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.10-3.35 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.90 (2H, s), 5.20 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 6.66 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.28 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

## 実施例 21

4-(9-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン-4-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに9-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン-4-スルホニルクロリド (304mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (312mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38-1.57 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.85-2.99 (2H, m), 3.02 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.18-3.30 (1H, m), 3.57-3.66 (4H, m), 3.81-3.88 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.41 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.16 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.65 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, dd,  $J=8.0$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, s), 7.45 (1H, dd,  $J=8.0$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 8.26 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 2942, 1651, 1597, 1539, 1510, 1472, 1443, 1418  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例 2 2

### 4-(5-クロロベンゾ[b]フラン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに5-クロロベンゾ[b]フラン-2-スルホニルクロリド (201mg) を用いて無色結晶の表題化合物(97mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43-1.62 (2H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 2.87-3.02 (2H, m), 3.10-3.35 (1H, m), 3.72-3.77 (2H, m), 3.83-3.89 (2H, m), 3.97-4.02 (2H, m), 4.41 (2H, s), 5.19 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.66 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, s), 6.93 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=8.8$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 8.26 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 1640, 1601, 1514, 1476, 1449, 1416  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例 2 3

### 4-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド (294mg) を用いて無色結晶の表題化合物(321mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32-1.50 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 3.05-3.22 (1H, m), 3.49-3.62 (4H, m), 3.77-3.83 (2H, m), 3.90 (2H, s), 5.07 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.63 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=8.8$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, s), 8.25 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 1651, 1597, 1543, 1512, 1478, 1449, 1422  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例 2 4

### 4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルアミノ]-2-ピペラジノン二塩酸塩

実施例 9 と同様の方法で、4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリ

ジル)-4-ピペリジルアミノ]-2-ピペラジノン (1.10g) より無色固体の表題化合物 (1.26g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.10-1.30 (2H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 3.07-3.20 (3H, m), 3.39-3.50 (4H, m), 3.78 (2H, s), 3.96-4.02 (2H, m), 5.83 (2H, brs), 7.14 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 8.18-8.25 (4H, m), 8.46 (1H, s), 8.61 (1H, s), 13.61 (1H, brs).

【0077】

#### 製剤例 1

本発明における式 (I) で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する F X a 阻害剤 (例、深部静脈血栓症治療剤、心原性脳梗塞治療剤など) は、例えば次のような処方によって製造することができる。

##### 1. カプセル剤

(1) 実施例 6 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	7 0 m g
(3) 微結晶セルロース	9 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 m g
1 カプセル	1 2 0 m g

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

【0078】

##### 2. 錠剤

(1) 実施例 6 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	5 8 m g
(3) コーンスターチ	1 8 m g
(3) 微結晶セルロース	3. 5 m g
(5) ステアリン酸マグネシウム	0. 5 m g
1 錠	1 2 0 m g

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、

顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0079】

## 製剤例 2

日局注射用蒸留水 50 ml に実施例 9 で得られた化合物 50 mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100 ml とした。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉した。

【0080】

## 実験例 1

### (1) ヒト活性化血液凝固第 X 因子 (FXa) 阻害作用

実験方法：キュベットに 0.145 M 食塩及び 2 mM 塩化カルシウム含有 0.05 M トリス塩酸緩衝液 (pH 8.3) 225  $\mu$ l、試料 (試験化合物をジメチルスルフォキシドに溶解) 5  $\mu$ l 及びヒト FXa (0.3 unit/ml) 10  $\mu$ l を加えて 37℃ で 10 分間反応させた後、基質 (3 mM, S-2765) 10  $\mu$ l を添加して 37℃ で 10 分間反応させた。次いで、50% 酢酸水 25  $\mu$ l を加えて反応を停止させた後、分光光度計により 405 nm の吸光度の変化を測定し、FXa 作用を 50% 阻害する濃度 (IC<sub>50</sub>) を求めた。

【0081】

### (2) In vitro 凝固時間測定法

#### (2-1) 外因系凝固時間 (PT) 測定法：

PT-テストワコー (和光純薬) を用い、自動血液凝固時間測定装置 (STA compact, DIAGNOSTICA STAGO) により測定した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿 FFP, 積水化学工業) 97  $\mu$ l に薬物 3  $\mu$ l を添加し、37℃ で 4 分間予備加温した。上記血漿 50  $\mu$ l に対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を 100  $\mu$ l 添加した後、凝固までの時間を測定した。薬物はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して使用した。凝固時間 2 倍延長濃度は、薬物の代わりに DMSO を添加したときの凝固時間をもとに算出した。



## 【0082】

## (2-2) 内因系凝固時間 (APTT) 測定法:

STA-APTT-LT (DIAGNOSTICA STAGO) を用い、自動血液凝固時間測定装置 (STA compact, DIAGNOSTICA STAGO) により測定した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿FFP, 積水化学工業)  $97\mu\text{l}$  に薬物  $3\mu\text{l}$  を添加した。血漿  $50\mu\text{l}$  に対し活性部分トロンボプラスチン溶液を  $50\mu\text{l}$  添加し、 $37^\circ\text{C}$  で4分間予備加温した。 $20\text{ mmol/l}$  の  $\text{CaCl}_2$  溶液  $50\mu\text{l}$  を添加して、凝固までの時間を測定した。薬物はDMSOに溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は、薬物の代わりにDMSOを添加したときの凝固時間をもとに算出した。

## 【0083】

## (2-3) トロンビン凝固時間 (TT) 測定法:

自動血液凝固時間測定装置 (Biomatic B10, Sarstedt) を用いて測定した。ヒト血漿由来トロンビン (Sigma) を蒸留水にて  $2.3\text{ NIH units/ml}$  となるように溶解した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿FFP, 積水化学工業)  $97\mu\text{l}$  に薬物  $3\mu\text{l}$  を添加し、 $37^\circ\text{C}$  で3分間予備加温した。上記血漿  $100\mu\text{l}$  に対し、トロンビン溶液  $200\mu\text{l}$  添加し、凝固までの時間を測定した。薬物はDMSOに溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は、薬物の代わりにDMSOを添加したときの凝固時間をもとに算出した。

## 【0084】

## (3) Ex vivo 凝固時間測定法 (マウス)

## (3-1) 静脈内投与:

雄性ICRマウス (25 - 35g, Slc) を使用した。ペントバルビタール ( $50\text{ mg/kg}$ , i.p.) 麻酔下にて、尾静脈より薬物を  $5\text{ ml/kg}$  の容量で単回投与した。投与5分後に、腹部大動脈より3.8%クエン酸ナトリウム (チトラール, 山之内製薬) 1/10容にて  $0.8\text{ ml}$  採血し、 $3000\text{ rpm}$  で15分間遠心し血漿を得た。上記血漿  $50\mu\text{l}$  に対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を  $100\mu\text{l}$  添加した後、凝固までの時間を測定した。凝固時間はPT-テストワコー (和光純薬) を用い、自動血液凝固時間測定装置 (STA compact, DIAGNOSTICA STAGO) により測定した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した

。薬物の活性は、対照群の凝固時間に対する薬物投与群の凝固時間の比(%)で示した。

### (3-2) 経口投与:

雄性ICRマウス(25-35g, Slc)を使用した。12時間以上絶食したマウスに薬物を5 ml/kgの容量にて強制経口投与した。投与1時間後にペントバルビタール(50mg/kg, i.p.) 麻酔下にて腹部大動脈より採血した。薬物は0.5%メチルセルロースに懸濁して使用し、対照群には薬物の代わりに0.5%メチルセルロースを投与した。その他は、上記静脈内投与の実験と同様に行った。

【0085】

### (4) In vivo抗血栓作用測定法

#### (4-1) ラット動静脈シャント法与:

Umetsu らの方法(Thromb. Haemostas., 39, 74-73, (1978))に準じた。雄性SD系ラット(体重250~350g)を用い、ペントバルビタール(50 mg/kg, i.p.) 麻酔下にて、左頸静脈と右頸静脈との間に、絹糸を装着したポリエチレンチューブの体外循環路を作成した。血液凝固を防ぐため、予めチューブ内にヘパリン(50U/ml)を含む生理食塩水を満たした。血液を15分間循環させ、その間に絹糸に付着した血栓の湿重量を測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は0.5%メチルセルロースに懸濁し、実験開始2時間前に絶食下で投与(5ml/kg)した。対照群には薬物の代わりに0.5%メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は、血液循環開始5分前に尾静脈より1ml/kgの容量で投与した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比(%)で算出した。

#### (4-2) ラット腹部大静脈部分結紮モデル

雄性Sprague-Dawley系ラット(250-400g, 日本クレア)を使用した。腹部大静脈血栓モデルは、Finkle らの方法(Thromb. Haemostas., 79, 431-438, 1998)を改変して使用した。ペントバルビタール(50mg/kg, i.p.) 麻酔下にて腹部大静脈を丁寧に剥離した後、腹部大静脈の腎静脈分岐部およびその1cm下流の所に糸をかけ、間にある分枝をすべて結紮した。左大腿静脈よりバルーンカテーテル

(Fogarty 2F, Baxter) を挿入し、2本の糸の間を200-300mlの空気で膨らませたバルーンで3回傷害した。バルーンカテーテルを抜き、腎静脈分岐部にかけた糸を26Gの針と一緒に結んだ後、針を取り除くことで部分結紮を作成した。30分後、もう1本の糸を結び、2本の糸の間にできた血栓を丁寧に摘出し、血栓の湿重量を風防付き分析天秤 (BP110S, Satorius) により測定した。さらに、腹部大静脈より3.8%クエン酸ナトリウム (チトラール, 山之内製薬) 1/10容にて2ml採血した後、3000rpmで10分間遠心して乏血小板血漿 (PPP) を得た。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は0.5%メチルセルロースに懸濁し、実験開始2時間前に絶食下で投与 (5ml/kg) した。対照群には薬物の代わりに0.5%メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は、部分結紮開始5分前に尾静脈より1ml/kgの容量で投与した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性 (血栓形成抑制率) は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比 (%) で算出した。

#### (4-3) ラット深部静脈血栓症 (DVT) モデル

雄性SD系ラット (体重250~350g) を用いた。ペントバルビタール (50 mg/kg, i.p.) 麻酔下にて、左大腿静脈にポリエチレンチューブを挿入した。ポリエチレンチューブには、予めガイドワイヤーに接続した絹糸 (長さ5cm) を挿入し、血液凝固を防ぐため、ヘパリン (50U/ml) を含む生理食塩水を満たした。ポリエチレンチューブを腹部大静脈に到達するまで挿入した後、ガイドワイヤーを用い絹糸を腹部大静脈に静置した。30分間静置後、尾静脈よりヘパリン (200U/kg) を静脈内投与した。上腕動脈切断により放血した後、腹部を開腹して絹糸を取り出し、付着した血栓の湿重量 (絹糸の重量を含む) を測定した。薬物の投与は、絹糸静置5分前に尾静脈より1ml/kgの容量で静脈内投与した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。血栓のみの湿重量は、(絹糸に付着した血栓の湿重量) - (ヘパリン採血した静脈血に絹糸を浸して測定した湿重量 (11.6±0.2mg)) より算出した。

#### 実験結果

表1にIC<sub>50</sub>を示す。これより、本発明の化合物は優れたFXa阻害作用を示す

ことが明らかである。

【表 1】

実施例番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
6	0.0058

【0086】

【発明の効果】

本発明の化合物 (I) またはその塩は、優れた FXa 阻害作用を有し、出血の副作用も少なく、また経口吸収しうる抗血液凝固剤として有用であり、血栓や梗塞に基づく各種疾病の予防・治療に有利に用いられる。

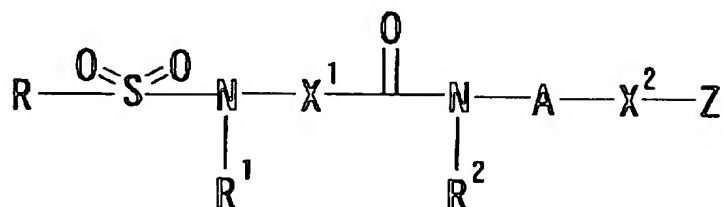
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】活性化血液凝固第X因子阻害作用を有するアシルヒドラジン誘導体を提供する。

## 【解決手段】式

## 【化1】



〔式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は互いに結合して環を形成していてもよく、 $\text{X}^1$ および $\text{X}^2$ はそれぞれ結合手、置換されていてもよいアルキレン基または置換されていてもよいイミノ基を示し、Aは $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{Y}-$ または $-\text{N}=\text{Y}-$ を示し、 $\text{R}^3$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、Yは置換されていてもよい鎖状の炭化水素基または置換されていてもよい環状基を示し、Zは（１）置換されていてもよいアミノ基、（２）置換されていてもよいイミドイル基または（３）置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【効果】上記化合物は、活性化血液凝固第X因子阻害作用を有し、抗血液凝固剤として有用である。

【選択図】なし。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
氏 名 武田薬品工業株式会社